

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N° 109

Travail de la clinique médicale du Professeur Roque

FACTEUR ACIDE-BASE
ET
TUBERCULOSE PULMONAIRE

Etude physiologique du terrain
dans la Tuberculose

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 7 Juin 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre DELORE

Interne des Hôpitaux de Lyon

Moniteur de Clinique Médicale

Né à LYON (Rhône), le 27 Septembre 1896



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

—
1926

FACTEUR ACIDE-BASE
ET TUBERCULOSE PULMONAIRE

ETUDE PHYSIOLOGIQUE
DU TERRAIN DANS LA TUBERCULOSE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N° 109

Travail de la clinique médicale du Professeur Roque

FACTEUR ACIDE-BASE

ET

TUBERCULOSE PULMONAIRE

Etude physiologique du terrain
dans la Tuberculose

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 7 Juin 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre DELORE

Interne des Hôpitaux de Lyon

Moniteur de Clinique Médicale à la Faculté

Né à LYON (Rhône), le 27 Septembre 1896



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1926

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	MARTIN (Etienne)
Pharmacologie	COURMONT (P.)
	PIC
	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGE DE COURS COMPLEMENTAIRE

Stomatologie	TELLIER
--------------------	---------

AGREGES

MM. NOGIER	MM. COTTE	MM. CORDIER (V.)	MM. MAZEL
GARIN	DUROUX	ROUBIER	SANTY
SAVY	TRILLAT	FAVRE	DUNET
FROMENT	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André)
THEVENOT (Lucien)	FLORENCE (G.)	RHENTER	CHALIER (Joseph)
PIERY	ROCHAIX		NOEL
			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ROQUE, président; PIC, assesseur;

COURMONT et CORDIER, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE,
LE DOCTEUR XAVIER DELORE,
Chirurgien major des Hôpitaux
Membre correspondant de l'Académie de Médecine

A MES PARENTS

A MA FEMME,

Qui fut pour moi la plus dévouée
des collaboratrices.

A MON ONCLE,
LE DOCTEUR X. DELORE

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUE

Qu'il accepte ce travail comme humble témoignage de notre reconnaissance infinie. Nous aurions voulu nous montrer plus digne encore de sa bonté. La confiance qu'il nous a accordée en nous accueillant dans sa clinique, en nous donnant des moyens d'étude et en appuyant nos modestes efforts de sa haute autorité comptera parmi les souvenirs les plus chers de notre vie d'étudiant.

Le sentiment qui nous lie à lui dépasse la puissance des simples mots. Son nom, la noblesse qui s'attache à sa personne sont gravés dans notre cœur. Ses traits demeureront pour nous ceux d'un maître chéri et respecté. Qu'il soit persuadé de notre gratitude émue et de notre vénération.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIC

Il nous a fait le grand honneur de nous admettre dans son laboratoire et de nous accepter comme collaborateur. Nous apprécions hautement sa vaste expérience. Son enseignement de thérapeutique clinique a été pour nous d'un profit que nous n'avons pu épuiser et rayonnera sur toute notre carrière. Sa bienveillance extrême ne s'est jamais démentie. Nous nous emploierons de notre mieux à nous acquitter envers lui avec tout notre cœur et toute notre volonté.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. COURMONT

Nous sommes fier de l'avoir eu comme premier maître de phtisiologie. L'année déjà lointaine au cours de laquelle nous avons eu l'honneur d'être son élève a été une des plus pleines de notre vie hospitalière; nous regrettons que notre expérience n'ait pas été auprès de lui à la hauteur de notre bonne volonté. Nous avons puisé dans son enseignement de nombreux éléments, gardés précieusement depuis; en les mettant en œuvre nous avons vu alors tout ce que nous lui devons. En le remerciant de son obligeance et de la sympathie dont il nous donne encore une marque aujourd'hui, nous l'assurons de notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CORDIER

Nous avons particulièrement à cœur de mettre son nom en tête de ce travail; la part qu'il a prise dans sa genèse, les conseils dont il l'a entouré n'ont fait qu'accroître notre dette de reconnaissance envers lui.

Nous nous félicitons d'avoir pu être son modeste collaborateur. Nous ne saurions oublier la façon dont il nous a accueilli dans son service; l'intérêt qu'il nous a manifesté depuis en de multiples circonstances a été et est encore pour nous un précieux encouragement.

Au maître, à l'ami qu'il a bien voulu être pour nous, nous exprimons notre respectueuse affection. Dans la phalange déjà longue de ses disciples et de ses obligés, nous le prions de nous considérer comme un des plus attachés et des plus fidèles.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX,

Stage :

M. LE DOCTEUR BRETTE.

M. LE PROFESSEUR VALLAS.

Externat :

M. LE PROFESSEUR P. COURMONT.

M. LE DOCTEUR BONNET.

M. LE PROFESSEUR ROQUE.

M. LE PROFESSEUR MOURIQUAND.

M. LE PROFESSEUR VILLARD.

Internat :

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CORDIER.

M. LE PROFESSEUR NOVE-JOSSERAND.

M. LE PROFESSEUR WEILL (*In memoriam*).

M. LE DOCTEUR BONNAMOUR.

M. LE DOCTEUR VIGNARD.

M. LE PROFESSEUR ROQUE.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FROMENT.

M. LE DOCTEUR GALLARVARDIN.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SAVY.

A MES MAÎTRES A LA FACULTÉ
LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE

M. LE PROFESSEUR PIC

M. LE DOCTEUR BONNAMOUR.

Nous le remercions de tout ce qu'il nous a appris tant à l'hôpital qu'à la faculté. Nous ne saurions oublier sa parfaite obligeance ; elle a droit à notre très sincère gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POLICARD

Tous les témoignages que nous pourrions lui donner n'exprimeraient qu'incomplètement notre reconnaissance et notre attachement. Il nous a manifesté son intérêt en maintes occasions ; il a été pour nous un conseiller précieux et a eu sur nos études une profonde influence. Qu'il veuille bien voir ici la marque d'une vive admiration et d'une respectueuse sympathie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Nous n'avons jamais frappé en vain à sa porte ; il s'est intéressé à notre travail et nous devons beaucoup à ses conseils. Son autorité scientifique mérite notre très haute considération et son inépuisable obligeance notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

Sa sollicitude à notre égard ne s'est jamais démentie depuis plusieurs années et a été pour nous un réel encouragement. Nous sommes fier d'avoir été son élève.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FROMENT

Nous avons vivement apprécié son enseignement ainsi que la confiance qu'il nous a prodiguée en nous associant à ses travaux. Qu'il nous permette de lui exprimer notre respectueuse affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROCHAIX

Nous l'avons toujours trouvé prêt à nous aider de sa grande compétence; la valeur de ses conseils et l'amabilité de son accueil ont droit à notre estime et à notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEVIC

Médecin des Hôpitaux

Qui depuis trois ans a bien voulu nous recevoir dans sa conférence de médecine où nous avons reçu un précieux enseignement.

A MONSIEUR BOULUD

*Pharmacien-chef des Hospices
Chef de laboratoire à la Faculté*

Il a toujours facilité de son mieux nos recherches de laboratoire et son aide nous a été très efficace. Nous ne pourrions oublier les heures de travail communes. Nous le remercions très sincèrement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LANGERON

Médecin des Hôpitaux

Hommage de vive sympathie.

FACTEUR ACIDE-BASE ET TUBERCULOSE PULMONAIRE

ETUDE PHYSIOLOGIQUE DU TERRAIN DANS LA TUBERCULOSE

PUBLICATIONS ANTÉRIEURES

Tuberculose

Œdème pulmonaire aigu terminal dans la tuberculose (avec M. CORDIER). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 20 décembre 1921.

Note sur quelques éléments de mensuration statique et fonctionnelle du thorax chez les sujets sains et chez les tuberculeux (avec MM. CORDIER et HASSLER). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 21 février 1922.

Note sur quelques coefficients permettant d'évaluer le fonctionnement respiratoire et la robustesse de l'individu sain et du tuberculeux (avec MM. CORDIER et HASSLER). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 21 février 1922.

La forme pseudo-cancéreuse de la tuberculose sénile (avec M. BONNAMOUR). *Lyon Médical*, N° 20, 18 mai 1924.

De l'élimination urinaire de divers produits iodés au cours de la tuberculose (avec M. BONNAMOUR). *Société de Biologie de Lyon*, 15 décembre 1924.

Cavernes pulmonaires tuberculeuses expérimentales chez le lapin traité par injections intratrachéales d'huile iodée (avec M. BONNAMOUR). *Société de Biologie de Lyon*, 16 février 1925.

De l'administration de l'iode aux tuberculeux pulmonaires (avec M. BONNAMOUR). *Journal de Médecine de Lyon*, 5 avril 1925.

De la médication iodée dans la tuberculose pulmonaire (avec M. BONNAMOUR). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 12 mai 1925.

L'iode dans les maladies infectieuses et notamment dans la tuberculose. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 décembre 1925.

Tuberculose intestinale secondaire à une dysenterie à lamblias; granulie terminale (avec MM. ROQUE et MORENAS). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 3 mars 1925.

Paraplégie pottique par abcès froid consécutive à une opération d'ALBÉE. A propos de la pathogénie et de l'évolution des paraplégies pottiques (avec MM. FROMENT et JOUVE). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 9 juin 1925.

Sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye après hémithyroïdectomie. *Société de Biologie de Lyon*, 15 mars 1926.

Essai de traitement ioduré sur le cobaye tuberculeux (avec M. BONNAMOUR). Pour paraître à la *Soc. de Biologie de Lyon* le 21 juin 1926).

Sur la chimiothérapie et la vaccinothérapie associées chez le cobaye tuberculeux (avec M. BONNAMOUR). Pour paraître à la *Soc. de Biologie de Lyon*, le 21 juin 1926.

Equilibre acide-base

De l'alcalinité et de l'acidité des milieux biologiques. Concentration en ions hydrogène. Equilibre acidobasique du sang. Réserve alcaline. Acidose et alcalose. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 juin 1924.

Acidose rénale et acidose diabétique. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 novembre et 5 décembre 1924.

La réserve alcaline, moyen d'étude clinique des états d'acidose et d'alcalose. *Presse Médicale*, N° 4, 14 janvier 1925.

L'acidose des néphrites urémigènes. *Archives des maladies des reins et des organes génito-urinaires*, avril 1925.

Salicylate de soude et acidose. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1925.

Etude d'une néphrite azotémique mortelle, de sa réserve alcaline et de son coma avec respiration de Kussmaul (avec M. Cordier). *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 24 juillet 1925.

Réserve alcaline au cours des néphrites azotémiques; ses variations; sa valeur clinique (avec M. CORDIER). Communication au XVIII^e Congrès Français de Médecine, Nancy, juillet 1925.

La réserve alcaline, *La Médecine*, septembre 1925.

Intérêt de la recherche de la réserve alcaline et de la notion d'acidose chez les urémiques. *Clinique et Laboratoire*, 20 février 1926.

La réaction ionique du tissu pulmonaire. *Bulletin d'histologie appliquée*, juillet 1925, N° 7.

Recherches sur l'équilibre acido-basique du sang chez les tuberculeux pulmonaires (avec M. CORDIER). Communication au XVIII^e Congrès Français de Médecine, juillet 1925.

Sur l'équilibre acide-base du sang chez les tuberculeux pulmonaires (avec M. CORDIER). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 8 juin 1926.

De l'équilibre acide-base du sang au cours de la tuberculose pulmonaire (avec M. CORDIER). Pour paraître dans la *Revue de la Tuberculose*.

Divers

Accidents d'origine thymique : hoquet, spasme glottique, mort brusque (avec MM. MOURIQUAND et REGNIER). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 7 juin 1921.

Syndrôme secondaire malin de la diphtérie (avec MM. MOURIGUAND et MARTINE). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 12 avril 1921.

Notes sur un voyage d'études à Strasbourg. *Lyon Médical*, N° 17, 10 septembre 1923.

Note relative à plusieurs cas d'intoxication aiguë par l'huile d'aniline employée comme parasiticide (avec MM. DUFOURT et BERTOYE). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 20 novembre 1923.

Deux cas d'intoxication aiguë par la nicotine (avec MM. WEILL et DUFOURT). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 20 novembre 1923.

Cyanose congénitale : endocardite fœtale du cœur droit, rétrécissement de l'artère pulmonaire, sclérose de l'orifice tricuspide, inoclusion du trou de Botal (avec MM. WEILL et BERTOYE). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 30 octobre 1923.

Lymphogranulome malin à forme typhoïde (avec MM. DUFOURT et BERNHEIM). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 22 janvier 1924.

Endocardite infectieuse subaiguë, d'origine probablement dentaire (pyorrhée alvéolo-dentaire). Anurie terminale prolongée (avec M. BONNAMOUR). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 6 mai 1924.

Syphilis spinale avec amyotrophie à type Aran-Duchenne et ataxie. Apparition d'une gomme au cours du traitement bismuthé (avec M. BONNAMOUR). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 13 mai 1924.

Un cas de dilatation des bronches vérifié par le lipiodol (avec MM. BONNAMOUR et GAILLARD). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 20 mai 1924.

Un cas de kystes gazeux de l'intestin (avec MM. BONNAMOUR, COTTE et BADOLLE). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 17 juin 1924.

- Thrombo-phlébite bilatérale du membre supérieur, première manifestation clinique d'un néoplasme gastrique (avec MM. ROQUE et MORENAS). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 3 février 1925.
- Insuffisance surrénale grave et curable paraissant consécutive à une injection de sérum antitétanique (avec MM. CORDIER et MORENAS). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 24 mars 1925.
- La néphrite rhumatismale (avec M. CHALIER), *Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1925.
- Radiothérapie pour tumeur cérébrale et poussée d'hypertension céphalo-rachidienne (avec MM. FROMENT et TASSITCH). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 16 juin 1925.
- Comment l'hyoscine atténue-t-elle les troubles parkinsoniens? Action stimulante exercée sur les groupes musculaires méiopragiques (avec M. FROMENT). Communication au XVIII^e Congrès français de Médecine, Nancy, 1925.
- Réveil d'une encéphalite chez une parkinsonienne 7 ans après la phase initiale (avec M. FROMENT). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 17 novembre 1925.
- Purpura rhumatoïde à éruption tardive précédée d'un syndrome abdominal simulant la perforation d'un ulcus duodénal (avec MM. CORDIER et MORENAS). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 1^{er} décembre 1925.
- Syndrome de Babinski-Nageotte au cours d'un rétrécissement mitral; origine embolique probable (avec M. GRAVIER). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 8 décembre 1925.
- Le parkinsonien a-t-il vraiment un tremblement de repos? (avec M. FROMENT). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 15 décembre 1925.
- Action dynamogénique de l'hyoscine dans les états parkinsoniens (avec MM. FROMENT et JUILLARD). *Société de Biologie*, 21 décembre 1925.

Comment l'hyoscine atténue-t-elle les troubles parkinsoniens?
Son action dynamogénique (avec M. FROMENT). *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 8 janvier 1926.

Le tremblement parkinsonien n'est pas un tremblement de repos (avec M. FROMENT). *Société de Neurologie*, 7 janvier 1926.

Arthrite syphilitique du coude; guérison rapide par le traitement spécifique (avec M. GRAVIER). *Société. Nat. de Méd. et des Sciences Méd. de Lyon*, 3 février 1926.

Valeur pronostique de la rétention azotée au cours du diabète (avec MM. ROQUE et RAVAUULT). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 16 mars 1926.

Coma diabétique, coma urémique (avec M. le P^r ROQUE). *Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1926.

Cyanose par insuffisance de la ventilation pulmonaire chez une obèse abdominale (avec MM. GALLAVARDIN et GRAVIER). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 11 mai 1926.

Anémie aiguë grave par hématomèse; résultat remarquable et immédiat d'une transfusion de 80 cc. (avec M. SAVY). *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 1^{er} juin 1926.

AVANT - PROPOS

L'idée qui a été le point de départ de ce travail, et qui fait l'objet de sa PREMIÈRE PARTIE, est que le problème de la tuberculose ne se réduit pas uniquement à des notions bactériologiques, que le facteur microbien n'est pas tout en tuberculose, et que le facteur « terrain », avec ses caractères physico-chimiques, intervient aussi.

Le problème se présente avec un double aspect, bactériologique et physiologique (et nous donnons à ce dernier terme son sens le plus large, physico-chimique). C'est à développer ce point de vue qu'est consacré le premier chapitre de ce mémoire.

Persuadé que l'exploration clinique se tournera de plus en plus vers la recherche des désordres fonctionnels et que la thérapeutique s'inspirera sans cesse davantage de la physiologie pathologique, il nous a paru intéressant de synthétiser les données physiologiques relatives au terrain en tuberculose, d'en critiquer la valeur, d'en dresser le bilan pratique. C'est là l'objet d'un deuxième chapitre. Au cours

de celui-ci, nous développons le fait que la tuberculose a d'abord et le plus souvent le caractère d'une maladie locale, que les facteurs physico-chimiques locaux, tissulaires, doivent avoir une influence dans son développement, que le terrain en tuberculose, et par suite les recherches qui lui sont relatives, doivent être envisagés sous cet angle autant que sous l'angle des caractères organiques généraux.

Ayant établi le bilan des principales notions physio-pathologiques sur la tuberculose, nous avons alors considéré le terrain sous un aspect plus original, celui du facteur acide-base, nouveau chapitre de la physiologie pathologique de la tuberculose pulmonaire, auquel est consacrée la DEUXIÈME PARTIE de ce mémoire.

Attaché à l'étude de l'équilibre acide-base en pathologie, nous nous étions demandé depuis longtemps quelle était l'importance des notions d'acidité et d'alcalinité en phtisiologie. Depuis trois ans, nous poursuivons des recherches sur ce sujet au laboratoire de la Clinique du Professeur Roque. Déjà, au Congrès français de Médecine de 1925, avec notre maître le Professeur agrégé Cordier, nous avons présenté une communication sur l'équilibre acide-base du sang au cours de la tuberculose. Il nous a paru opportun de développer le sujet et de l'exposer tel qu'il se présente actuellement.

Nous envisageons d'abord, en deux chapitres distincts, comment se comporte l'équilibre acide-base

du sang et de divers liquides organiques au cours de l'évolution tuberculeuse.

Nous montrons ensuite que cette analyse n'épuise pas toute la question du facteur acide-base dans la tuberculose ; en effet, toujours guidé par notre conception de l'importance des facteurs locaux dans le développement initial de l'infection tuberculeuse, nous étudions la biologie du bacille tuberculeux et le développement des lésions tuberculeuses dans leurs rapports avec le facteur acide-base — deux chapitres beaucoup plus riches que les précédents en horizons nouveaux, mais aussi infiniment plus complexes et que nous espérons développer par des recherches ultérieures. Nous nous rendons compte, en effet, que ce travail, qui ne prétend être qu'une modeste contribution, est très incomplet. Nous arrivons non pas à des données absolues, mais à des présomptions tendant à attribuer au facteur acide-base local et au trouble du métabolisme des graisses une place dans le développement des lésions tuberculeuses, et par là dans le terrain en tuberculose.

Enfin, puisque toute recherche médicale doit avoir un but pratique, nous consacrons un dernier chapitre à des considérations thérapeutiques.

Hier dans l'urine, aujourd'hui dans le sang et le plasma, demain dans les tissus et les cellules, telle est l'évolution qui sans doute va permettre aux dernières venues : biochimie, chimie physique, histo-chimie, de serrer de plus près les grands problèmes pathologiques, celui de la tuberculose en particulier, et de rénover la vieille notion médicale de terrain.

Telle est du moins notre croyance. Aussi, à côté de modestes conclusions, cette étude apportera-t-elle une orientation que notre ambition serait de poursuivre dans le domaine inséparable du laboratoire et de la clinique.

INTRODUCTION

La physiologie et la médecine doivent chercher à ramener les propriétés vitales à des propriétés physico-chimiques.

(CL. BERNARD.)

C'est dans le domaine de la chimie moléculaire et physique que la médecine trouvera l'explication dernière des phénomènes pathologiques.

(WIDAL.)

I. — *Aperçu historique*

Au début de l'ère microbienne, alors que la connaissance des germes infectieux venait d'ouvrir aux vaccins et aux sérums une voie pleine d'espérance, la découverte du bacille tuberculeux devait par analogie faire naître les mêmes espoirs et ne tardait pas à dominer tout le problème de la tuberculose. Depuis Villemin et Koch, la conception qui guida presque tous les chercheurs fut donc avant tout microbiologique ; on s'orienta presque uniquement vers l'étude du bacille, de ses toxines, de ses réactions sérologiques. « On en vint, écrit Brunon (1), à ne plus voir dans la maladie que les produits expectorés, dans ces produits le bacille, comme principal élément de diagnostic le microscope, dans la prophylaxie la

guerre aux crachats... L'énorme volume de Straus, synthèse des travaux parus sur le sujet, compte près de 900 pages in-8° et ne s'occupe de la tuberculose qu'au point de vue purement bactériologique. »

D'ailleurs, les expressions courantes : *bacillose*, *bacillaire*, n'expriment-elles pas bien la part prépondérante, et même exclusive pour certains, attribuée au bacille ?

La notion de microbe remplaça donc celle de tempérament et de diathèse, chère aux anciens cliniciens ; la théorie du terrain propice ou défavorable, cette théorie qui défendait le rôle des défaillances et des résistances organiques, fut considérée comme simpliste, surannée et antiscientifique. Une communication de Chauveau (2) reflète bien l'abandon complet de la notion de terrain et des indications thérapeutiques qu'on pouvait en tirer : « *Seule*, la guerre directe à l'agent de la tuberculose et la défense des sujets sains contre l'action infectante des porteurs de bacilles, sont indiquées par la Science comme moyens capables d'enrayer, de diminuer et de supprimer les ravages du dit fléau. »

La conception uniquement bactériologique de la tuberculose ne fut pourtant pas admise d'emblée sans conteste et par tous. Il faut lire les comptes rendus des sociétés médicales de l'époque, pour se convaincre de l'opposition que lui firent les anciens médecins, pénétrés des idées de tempérament et de diathèse, puisées dans leurs seules observations cliniques. Nombreux encore étaient ceux qui admettaient avec Pidoux (3), en 1874, que la phtisie était

une échéance morbide, plus qu'un accident infectieux, que c'était non pas une maladie qui commence, mais une maladie qui finit.

Ultérieurement, beaucoup de médecins, sans nier la contagiosité de la tuberculose et l'importance primordiale de cette notion au point de vue de la prophylaxie, continuèrent à considérer que la tuberculose était une maladie de misère, dans laquelle la prédisposition du terrain tuberculisable était un facteur digne d'autant de considérations que le microbe ; sans graine, il ne pousse rien, certes, mais la graine ne pousse pas n'importe où.

Sergent est un de ceux qui défendirent le plus fidèlement la notion de terrain en tuberculose ; récemment, il écrivait encore (4) : « Les conditions humorales spécifiques, d'origine bacillaire, subordonnées à un seul facteur déterminant, le facteur contagion, ont été et sont encore, pour beaucoup de phthisiologues et d'hommes de laboratoire, les seules qui comptent ; cependant, un revirement se dessine, vers les idées que nous avons été quelques-uns à défendre et qui tendent à soutenir qu'un autre facteur intervient aussi : le facteur « terrain », considéré dans son sens le plus large, c'est-à-dire non exclusivement spécifique, mais biochimique. »

Il est manifeste d'ailleurs, à voir les travaux récents, que cette tendance préoccupe de nouveau les esprits, tant en France qu'à l'étranger. Brunon (1) est un de ceux qui viennent de s'élever avec le plus d'éloquence contre le concept uniquement bactériologique de la tuberculose ; il prédit que les recherches

de demain vont restaurer les idées de tempérament et de diathèse, et il note que la tendance actuelle marque un retour des médecins aux idées néovitalistes de Cl. Bernard. « Il faut, écrit J. Roux (5), revenir aux idées de Cl. Bernard : les actes de la vie se résument à des actes physico-chimiques ; les mots toxines et antitoxines n'expliquent rien ; il faut en chercher la signification chimique. »

Multa renascantur quæ jam cecidisse.

II. — *Aperçu critique*

En réalité, il faut reconnaître que la seule théorie bactériologique ne nous donne pas toute satisfaction.

Il nous manque une « *théorie de la tuberculose* » capable de rendre compte des inconnues, des faits contradictoires, paradoxaux ou discutables, qui obscurcissent le problème, capable aussi d'expliquer le mode d'action des principaux actes thérapeutiques anti-tuberculeux. Quel est, par exemple, le mode d'action du pneumothorax artificiel ? Comment agit la mise au repos d'une articulation ? Et la méthode de Bier ? etc... Bezançon (6) remarque, non sans raison, que si nous constatons les effets heureux de la cure de repos et de la cure d'air, le mécanisme de leur action bienfaisante nous est bien mal connu.

Il nous manque une théorie pathogénique des réveils et des formes évolutives si variées de la maladie. Sur ces points, la théorie microbienne et celle de l'allergie et de l'anergie ou bien sont muettes, ou bien ne nous donnent pas complète satisfaction.

Mais surtout, il nous manque une théorie qui puisse servir de *nouvelle méthode de travail*, théorie féconde en orientations neuves, capable de servir de point de départ à d'autres recherches. « Il n'y a plus rien à faire en tuberculose, en dehors de la prophylaxie et de l'hygiène », avons-nous entendu dire. Nous sommes persuadé, au contraire, qu'il y a encore énormément à faire. Nous ne connaissons pas *toute* la tuberculose ; mais, pour la mieux connaître, il faudrait pouvoir interpréter les principaux faits acquis, et posséder un fil directeur pour d'autres explorations. Car, actuellement, si l'on veut sortir de la voie bactériologique, on est bien embarrassé pour trouver une méthode de recherches au sens cartésien du mot. La plupart des faits accumulés par la clinique, l'anatomie pathologique, la bactériologie, la physico-chimie de la tuberculose sont épars, sans lien entre eux ; à tous, il manque un lien commun, qui de ces chaînons ferait une chaîne, mettrait de l'ordre dans nos connaissances et serait le point de départ de recherches méthodiques. La valeur d'une théorie ne se reconnaît-elle pas au nombre des faits acquis qu'elle embrasse, et à celui des faits nouveaux qu'elle permet de découvrir et qui viennent à leur tour la vérifier ? Telle la théorie pancréatique du diabète, qui a conduit à l'emploi de l'insuline.

D'ailleurs, *du point de vue thérapeutique*, qu'a donné l'étude du bacille ? Si l'on met à part les résultats acquis dans l'ordre de la prophylaxie, — résultats découlant de la notion de contagion, d'une utilité, certes incontestable, et dont le mérite revient

d'abord aux travaux de l'école française, — que reste-t-il ? Bezançon nous répond, en 1924 : « Des succès en sérothérapie, une aide bien minime en chimiothérapie et encore dans les tuberculoses externes, des indications qu'il ne faut pas abandonner la voie de la vaccinothérapie et de la tuberculinothérapie, mais continuer à travailler dans ce sens, et c'est tout. » Nous ne négligeons certes pas la méthode de vaccination, entreprise par Calmette et ses collaborateurs, mais elle est encore à l'étude et, de l'avis même de Calmette, elle demande à être jugée par le temps.

En fait, la découverte de la contagiosité de la tuberculose par Villemin et du microbe spécifique par Koch, n'a amené aucune révolution dans le traitement de la maladie, malgré l'énormité des efforts dépensés depuis 50 ans dans les laboratoires. Cela ne prouve pas que la bactériologie ait dit son dernier mot. Mais n'est-il pas frappant que, alors que les chercheurs concentraient leurs efforts sur le bacille et ses toxines, *les véritables acquisitions thérapeutiques se réalisaient dans des domaines autres que le domaine bactériologique* ? La fameuse triade : repos, air pur, bonne alimentation, base de toute cure tuberculeuse, s'adresse non pas directement au microbe, mais à l'état général et pulmonaire. Ces méthodes traditionnelles procèdent non pas d'observations faites au laboratoire de microbiologie, mais de constatations empiriques ; elles étaient déjà formulées plusieurs siècles avant la découverte de Koch, par l'hindou Sucruta (11) ; elles auraient tout aussi

bien pu être précisées et codifiées, comme elles l'ont été depuis 50 ans, sans la connaissance du bacille tuberculeux. La méthode du pneumothorax artificiel est, elle aussi, une acquisition clinique, indépendante de la recherche bactériologique.

La question de l'*immunité tuberculeuse* et des difficultés pratiques auxquelles se heurte sa réalisation était encore récemment discutée en Allemagne et a amené des conclusions peu encourageantes. Le rapport de Neufeld (7) notamment est très pessimiste : « Il nous faut, dit-il, découvrir un *chemin complètement nouveau* et aucun indice ne nous le fait présager ; nous sommes dans une impasse qui réside dans ce fait surtout que la tuberculose est caractérisée par l'union, en des proportions sans cesse variables, de l'immunité et de l'hypersensibilité ; celui qui, dans la tuberculose, cherche une immunité identique à celle de la vaccine, cherche une chose qui n'est pas, poursuit un fantôme. » En France, les mêmes échos se font entendre. Pour Laumonier (8), *nous sommes de toute évidence dans un cul-de-sac*, et nous n'en sortirons pas tant que nous nous obstinerons à prendre des mots pour des explications et des théories verbales pour des réalités.

N'est-il pas troublant d'ailleurs de lire les lignes suivantes, sous la signature d'un homme qui est à la fois un des maîtres de la bactériologie et de la phtisiologie : « On peut donc se demander si on n'a pas fait fausse route, ou tout au moins, si dans l'orientation thérapeutique.... on n'a pas trop délaissé les méthodes ayant pour but de modifier le terrain »

(Bezançon). Le même auteur, avec Philibert, montrait encore, dans un article récent (9) sur l'allergie tuberculinique et le terrain tuberculeux, que les préoccupations bactériologiques nous avaient trop éloignés de la notion de terrain organique.

III. — *De l'orientation physico-chimique des recherches en tuberculose*

Les considérations théoriques ne manquent pas d'ailleurs, qui viennent encourager à mieux connaître le terrain prédisposé et résistant à la tuberculose. Ils sont nombreux les cliniciens qui pensent que l'étude du tuberculeux est aussi nécessaire et aussi féconde que celle du bacille, qui pensent que c'est la notion de terrain qui, mieux étudiée, montrera la véritable voie à suivre pour le traitement préventif de la tuberculose ; ils sont nombreux ceux qui jugent que, s'il est bon sans doute de reconnaître et de détruire le bacille à ses foyers d'origine et jusque dans l'économie, si tant est qu'on puisse jamais y arriver complètement, il serait meilleur de mettre les organismes tuberculisables dans la condition des gens qui forment encore la majorité de notre espèce, c'est-à-dire en état de résister aux bacilles : « Nos cultivateurs du Bocage vendéen, écrivait Ricochon (10), sont arrivés à de pareils résultats pour leurs landes et leurs jachères, qu'envahissaient autrefois les bruyères et les ajoncs ; dans ce but, ils n'ont pas dressé autour de leurs champs des murailles destinées à arrêter au passage les graines folles apportées par

les vents ; ils ont remanié profondément le sol, l'ont amendé avec de la chaux, de la potasse, des engrais, etc... ; les graines parasites y arrivent encore, mais elles n'y apparaissent plus que pour être détruites. Et bien, ce résultat, la médecine humaine doit se le proposer comme l'idéal de la thérapeutique préventive de la tuberculose ; l'amendement rationnel du terrain tuberculisable aura une bien autre portée que la destruction du bacille, au fur et à mesure de son introduction dans l'économie. »

Si la contagion est inévitable, si le problème de la tuberculose chez l'adulte se confond en grande partie avec celui des réveils, comme nous allons le développer, quels ne seraient pas les avantages qu'il y aurait à connaître les conditions de résistance et de défaillance de l'organisme. Savoir, n'est-ce pas déjà prévenir ? Et de cette connaissance, ne pourrait-on pas tirer des indications thérapeutiques vraiment pathogéniques ?

Est-ce à dire qu'il faille négliger les enseignements de la bactériologie ? Loin de là, et nous nous garderions bien d'un tel aveuglement. On oppose assez communément les deux points de vue : l'un, celui des bactériologistes, l'autre, celui des cliniciens ; pour l'un, c'est le microbe qu'il faut attaquer ; pour l'autre, c'est le terrain qu'il faut défendre. En réalité, l'opposition est beaucoup trop absolue et schématique ; *les deux conceptions ne sont pas exclusives l'une de l'autre. S'il est légitime, s'il est nécessaire de penser bactériologiquement en tuberculose, il n'est pas interdit, de ce fait, de raisonner physiologique-*

ment. L'orientation physico-chimique ne saurait rien diminuer des acquisitions de la microbiologie.

Il est donc permis de revenir à cette ancienne notion de terrain, qui fut jadis une notion purement clinique et de l'aborder à l'aide des acquisitions nouvelles de la physique et de la chimie.

Pour notre part, nous ne doutons pas qu'elle ne soit l'objet, dans les années qui suivront, de très importantes analyses ; la progression de la chimie physique et biologique est actuellement telle qu'il est impossible que la médecine n'en ressente pas le contre-coup, et nous sommes convaincus que c'est en s'adressant à elle, en lui empruntant ses données théoriques et techniques, que la notion du terrain en tuberculose pourra être renouvelée.

D'ailleurs, la bactériologie elle-même pourra-t-elle beaucoup progresser si elle reste livrée à elle-même ? Il est permis d'en douter et de penser que ses prochaines acquisitions viendront des emprunts qu'elle fera à la chimie physique ; la physique bactérienne est grosse de promesses à cet égard et permettra sans doute l'étude scientifique du déterminisme qui relie le microbe au terrain.

★
* *

Avant d'aborder la notion de terrain en tuberculose, il faut définir, une fois pour toutes, ce que nous entendons par « terrain en tuberculose ». Le terrain est pris par nous *au sens physiologique le plus large du mot, tel qu'il est fait des conditions humorales,*

biochimiques ou physiques, des troubles fonctionnels, des défaillances organiques et des circonstances occasionnelles, qui font que, chez l'adolescent, l'adulte et le vieillard, l'organisme est plus ou moins prédisposé ou plus ou moins résistant aux réveils et à l'évolution de la tuberculose latente, contractée dans l'enfance. C'est, si l'on veut, le terrain tuberculisable, non pas certes au sens absolu, car tous les êtres humains sont tuberculisables, mais en ce sens que les organismes adultes ne sont pas tous égaux devant le développement de la maladie, en ce sens que l'aptitude à la tuberculose évolutive se manifeste avec des degrés divers chez les individus et chez un même individu suivant les différentes phases de la vie, en ce sens que ces différences d'aptitude relèvent chez l'adulte plus directement de facteurs organiques, physiologiques, que d'un facteur microbien.

Mais, d'une façon générale, nous éviterons, au cours de cette étude, l'emploi des expressions : *terrain tuberculisable* et *terrain tuberculeux* ; elles prêtent à confusion et à des discussions souvent insolubles et stériles. Nous croyons préférable d'envisager le problème plus large du *terrain en tuberculose*.

PREMIÈRE PARTIE

*Facteurs physiologiques
dans la tuberculose pulmonaire*

CHAPITRE PREMIER

La dualité d'aspect du problème de la tuberculose La conception bactériologique et la conception physiologique

Je ne me dissimule pas que pour bon nombre d'esprits la doctrine de l'importance du terrain parait aujourd'hui quelque peu surannée ; et cependant, il est impossible d'imaginer que la biologie humaine soit régie par des lois diamétralement opposées à celles qui gouvernent les autres phénomènes de la vie. On ne fait pas pousser du blé sur du roc.

SERGENT (*Traité de Pathol. Méd., Tuberculose*, T. I, p. 28.)

Ce chapitre comprend les quatre sous-chapitres suivants :

- I. — NOTIONS ÉTIOLOGIQUES.
- II. — LA CONCEPTION BACTÉRIOLOGIQUE.
- III. — LA CONCEPTION PHYSIOLOGIQUE.
- IV. — DUALITÉ D'ASPECT DU PROBLÈME DE LA TUBERCULOSE.

I. — Notions étiologiques

Nous envisagerons en trois paragraphes :

- A. — Le bacille tuberculeux et la fixité de sa morphologie et de sa virulence.
- B. — La tuberculose de l'enfant.
- C. — La tuberculose de l'adulte.

A. — *Le bacille tuberculeux et la fixité de sa morphologie et de sa virulence*

Nul ne met en doute la nécessité du *b. tuberculeux* dans l'étiologie de la tuberculose ; comme l'a dit Calmette (1) : la tuberculose ne saurait exister là où le bacille n'existe pas. Reste à savoir quelle est la part respective du microbe et du terrain, c'est-à-dire jusqu'à quel point le microbe est indépendant du milieu ambiant et dans quelle mesure sa morphologie et surtout sa virulence sont fonction des variations du milieu extérieur. Nous exposerons très brièvement à ce propos d'abord les données classiques, ensuite les données toutes récentes.

I. — DONNEES CLASSIQUES

Le b. tuberculeux peut-il être saprophyte sur certains terrains et devenir virulent sur d'autres ? Telle est la question la plus importante à discuter.

Le *b. tuberculeux*, a-t-on remarqué, présente une parenté indiscutable avec les *b. acido-résis-*

tants, si répandus dans le monde animal et végétal ; grâce à certaines influences extérieures, on arrive à le faire changer de forme, bien plus à lui faire perdre son pouvoir pathogène ; il devient analogue aux acido-résistants et partage leur saprophytisme ; inversement, certains acido-résistants peuvent déterminer des lésions tuberculiformes. De sorte qu'entre le *b. tuberculeux* et les *b. acido-résistants* de la nature il y a des passages ; et les différences observées tiennent aux différences du milieu ambiant, le *b. tuberculeux*, d'abord saprophyte, s'étant adapté à la vie parasitaire dans l'organisme à sang chaud et pouvant, dans certaines conditions, revenir à son état de saprophytisme. On peut donc concevoir que le *b. de Koch*, saprophyte et ubiquitaire, devienne virulent chez certains hôtes, à la suite de défaillances organiques. L'étude du terrain devient capitale, celle du bacille devient secondaire.

Telle est, résumée, la critique portée contre le dogme du bacille, critique fondamentale, puisqu'elle tend à détruire la notion qui fait du *b. de Koch* un agent immuable, ayant un pouvoir pathogène constant, indépendant du milieu, puisqu'elle tend à faire du terrain la condition de la virulence bactérienne.

Cette critique est-elle fondée et dans quelle mesure la théorie du terrain peut-elle en tirer un argument ? C'est ce que nous allons envisager succinctement, en marquant les principales étapes de la question. Celle-ci, discutée plusieurs fois officiellement depuis 30 ans et notamment au Congrès de 1905, était encore

à l'ordre du jour de la Conférence de Lausanne en 1924 ; c'est assez dire l'intérêt qu'elle a suscité.

1. *L'influence des conditions du milieu sur la morphologie* du microbe est classique : « La forme des êtres vivants peut dépendre non seulement de leurs germes, mais encore des circonstances qui entourent leur développement. » (Magrou). On s'explique par là que Metchnikoff, Nocard et Roux, etc., aient constaté dans les cultures tuberculeuses âgées des bacilles à formes allongées, ramifiées, renflées; les mêmes formes actinomycosiques ont été retrouvées par Arloing (2) dans les cultures amenées à végéter à 45°, par Coppen Jones dans des crachats et dans des cavernes, par Babes et Levaditi (3) en inoculant des b. tuberculeux humains dans les méninges et le cerveau de lapins. Ferran (4) a obtenu des changements de caractères du bacille encore plus profonds; pour lui, le b. de Koch est peut-être le bacille qui change le plus rapidement et le plus radicalement de caractères, sous l'influence du milieu; tous les faits observés, écrit-il, diminuent considérablement la valeur exclusive concédée au bacille dans la genèse de la tuberculose; il faut conclure que cette bactérie que l'on pensait connaître à fond contient encore tout un monde d'inconnues.

Sans aller comme certains jusqu'à attribuer le rôle pathogène du b. de Koch à l'adaptation d'un saprophyte banal, d'autres auteurs reconnaissent l'influence du milieu. Pour S. Arloing, « les propriétés biologiques et la virulence du b. de Koch présentent des modalités variées suivant les milieux où il a vécu ».

2. *Les modifications de caractères subies par le b. de Koch dans les cultures homogènes* utilisées par S. Arloing et P. Courmont (5) sont un des points les plus intéressants du problème. Au Congrès de 1905, P. Courmont (6) consacrait à la question du saprophytisme du b. tuberculeux et à celle de ses rapports avec les b. acido-résistants, une importante étude à laquelle nous empruntons les lignes suivantes : « Le problème s'est posé sous ce jour tout nouveau, depuis la découverte des cultures homogènes du b. de la tuberculose. Depuis 1898, M. Arloing et nous-même avons poursuivi l'étude de ces **cultures** et des modifications du b. de Koch... *L'acido-résistance* est très variable dans le groupe des acido-résistants selon le type, l'âge, le milieu, etc... Avec le b. de Koch homogène on a également tous les degrés, depuis le type classique jusqu'aux cultures liquides qui ont perdu leur acido-résistance. *La forme* de ces différents bacilles est soumise aux mêmes variations et ne peut servir de caractère absolu de différenciation... Quant à la *virulence*, les lésions produites par les acido-résistants diffèrent ordinairement de celles produites par le b. de Koch ; les premières n'ont pas encore donné de tuberculoses réinoculables en série ; c'est là jusqu'à nouvel ordre le point capital de la différenciation. Mais dans certaines conditions Moeller, Korn, Mayer, Lubarsch... ont obtenu de véritables tubercules histologiques avec les bacilles Thimothée. Nous-même avec Descos (7) avons obtenu des lésions tuberculiformes chez le chien (par l'inoculation sous-cutanée du bacille du beurre

de Binot). Si, d'autre part, on remarque que les cultures homogènes du b. de Koch peuvent être absolument dépourvues de virulence, on voit que les différences basées sur la virulence et le pouvoir tuberculi-gène entre le b. de Koch et les acido-résistants saprophytes sont bien atténuées. En somme il n'est pas un des caractères pathognomoniques du b. de Koch qu'on ne puisse lui enlever... »

Ainsi, remarque Auclair (8), il a suffi d'agiter les cultures pour obtenir un saprophyte qui a perdu les qualités morphologiques et biologiques ancestrales; on arrive à avoir un bacille qui se décolore aux acides, qui a perdu toute virulence pour le cobaye, dont les poisons n'ont plus d'activité. Mais *est-il possible d'exercer sur ce bacille des modifications de retour ?* Ferran prétend que oui. Pourtant les recherches ultérieures n'ont pas confirmé cette affirmation. Rodet et Galavielle (9) ont bien obtenu des lésions tuberculiformes à l'aide d'un b. acido-résistant injecté par voie veineuse; mais, disent-ils, « nous n'avons pas réussi jusqu'ici à imprimer à ce bacille des modifications le rapprochant davantage du b. de Koch, soit en ce qui concerne les caractères des cultures, soit au point de vue du pouvoir pathogène ».

Les formes saprophytiques peuvent donc déterminer des lésions tuberculiformes, tandis que les b. tuberculeux en cultures homogènes peuvent perdre leur virulence. Mais cela n'est pas suffisant pour les identifier. Une différence capitale signalée par P. Courmont en 1905 continue à séparer les acido-résistants saprophytes du b. de Koch : les pre-

miers ne donnent pas de tuberculose réinoculable en série. En outre, de ce qu'un b. acido-résistant banal produit un tubercule, il ne s'ensuit pas qu'on soit autorisé à l'identifier à un b. tuberculeux; ne sait-on pas que *le tubercule n'a pas de spécificité* ?

3. Néanmoins la question restait toujours discutée. Récemment encore (Brunon) (10) déclarait que nous ne savons pas grand chose du b. tuberculeux qui n'est peut-être que l'aboutissant d'une série de microbes très répandus dans la nature. San Felice (11) en 1921 écrivait: « Nous ne savons rien sur l'origine du bacille; il a des liens de parenté avec les acido-résistants du sol; il est encore mal connu dans sa biologie; il n'est pas absurde d'admettre que de saprophyte il devient pathogène sur certains terrains ». Il y a peu de temps Pruvost (12) soutenait que les b. acido-résistants de l'homme sain et les b. de Koch de l'homme malade ne sont en réalité que les mêmes bacilles à des étapes différentes de leur virulence. Par contre, Lange (13), critiquant les expériences de Kolle, affirmait que l'exaltation de la virulence des acido-résistants n'était pas démontrée et que, même après un long séjour dans l'organisme d'un animal à sang chaud, cette exaltation ne se produisait pas. Enfin, plus récemment, Nègre (14) énumérait, à côté des caractères morphologiques et culturels communs, les affinités biochimiques indéniables rapprochant les b. paratuberculeux des b. tuberculeux ; il concluait : « Même si les expérimentateurs ne parviennent pas à obtenir par passages des transformations réciproques,

le problème subsistera tout entier, car la nature est peut-être capable de réaliser ce que l'homme ne réussit pas à accomplir ».

4. C'est alors que la question fut mise à l'ordre du jour de la Conférence de Lausanne en 1924, sous la forme suivante : « *Existe-t-il dans la nature ou peut-on créer artificiellement des formes saprophytiques du bacille de Koch qui soient capables de se transformer en bacilles tuberculeux virulents?* » La mise au point en a été magistralement faite dans le rapport de Calmette (15), dont nous extrayons les conclusions suivantes : « Aucun fait expérimental ne justifie l'hypothèse qu'il existerait dans la nature ou qu'il serait possible de créer artificiellement des formes saprophytiques du b. de Koch susceptibles de se transformer en b. tuberculeux virulents. Personne n'a encore réussi à conférer à un b. para-tuberculeux la propriété tuberculigène transmissible en séries successives... On n'est pas davantage parvenu à modifier les vrais b. tuberculeux jusqu'à leur donner les caractères essentiels des para-tuberculeux. Il est exact qu'on a pu créer par des artifices de culture une race de b. tuberculeux qui ne produit plus de tubercules dans l'organisme des animaux sensibles, mais ce bacille conserve son aptitude à sécréter de la tuberculine et à servir d'antigène; il reste toxique pour les animaux tuberculeux... ce n'est donc pas un para-tuberculeux... Les b. tuberculeux (humain, bovin, aviaire) forment un groupe de microbes nettement spécifiés. Les b. para-tuberculeux présentent certaines affini-

tés biochimiques qui les en rapprochent, mais l'hypothèse qu'ils ont une origine commune n'apparaît pas fondée... ils ne paraissent jouer aucun rôle dans la diffusion de la tuberculose à travers le monde. »

A la même Conférence, P. Courmont, s'appuyant sur les travaux d'Arloing, de ses élèves et sur les siens, relativement aux conditions de la vie du b. de Koch étudié sur cultures homogènes, concluait dans le même sens.

A la question posée au début de ce paragraphe, les travaux précédents nous amènent à faire la réponse suivante : *Actuellement, rien ne permet d'admettre la transmutation des b. paratuberculeux saprophytes en b. tuberculeux virulents et inversement sous l'influence de variations dans les conditions du milieu.*

Il n'en reste pas moins vrai que les travaux de S. Arloing et P. Courmont ont montré que l'on pouvait « dégrader » le b. tuberculeux de ses caractères classiques par des artifices de laboratoire. La découverte des formes filtrantes du bacille venait enrichir cette notion de contingence vingt-cinq ans plus tard.

II. — DONNÉES RÉCENTES

FORMES FILTRANTES DU B. TUBERCULEUX

La question s'est en effet élargie du fait de récents travaux qui ont jeté un jour nouveau sur la biologie et la morphologie du b. tuberculeux. Ces travaux ont appris que le b. tuberculeux possède des formes assez petites pour pouvoir traverser les filtres de porcelaine imperméables aux autres microbes visibles. Hauduroy (16) a récemment exposé l'état actuel de

ce sujet dont le développement à peine ébauché réserve sans doute bien des surprises.

Cette notion des formes filtrantes remonte aux recherches de Fontes (17), de Philibert (18) et surtout de Vaudremer (19). Les travaux de Arloing, Dufourt et Malartre (20), de Valtis (21), de Hauduroy (22) l'ont vérifiée et enrichie. Dans l'état éminemment mouvant de la question, que peut-on dire des rapports des formes filtrantes avec la morphologie et le pouvoir pathogène du b. tuberculeux ?

Formes filtrantes et morphologie du bacille

Vaudremer avec des b. tuberculeux privés de leur acido-résistance (par culture en milieu non glycérimé), puis Vaudremer et Hauduroy avec des b. tuberculeux normaux, constatent, après filtration sur bougie Chamberland L 3, la présence dans le filtrat de *formes non acido-résistantes, d'aspect filamenteux et mycélien*. Arloing, Dufourt et Malartre observent également des formes mycéliennes dans les filtrats de cultures de b. tuberculeux récemment isolés. Ces formes nouvelles peuvent-elles faire retour à la forme normale du bacille ? Vaudremer et Hauduroy ont montré que oui : *le retour à la forme acido-résistante classique est possible*.

Formes filtrantes et pouvoir pathogène du bacille

Nos connaissances sont encore très limitées sur ce point. On sait pourtant que les formes filtrantes peuvent tuberculiser le cobaye ; Arloing et Dufourt (26) ont eu 16 résultats positifs sur 30 inoculations.

Arloing, Dufourt et Malartre (20) consacraient récemment un mémoire à la « Variabilité du bacille tuberculeux » et décrivaient parfaitement les caractères très particuliers de la tuberculose expérimentale du cobaye ainsi provoquée : on ne trouve ni chancre d'inoculation ni adénopathie locale ; si l'animal est sacrifié trois mois après, les viscères semblent sains ; les ganglions sont normaux ou un peu hypertrophiés, mais leur extrait contient des b. acido-résistants typiques. La mort spontanée ne survient que plusieurs mois après l'inoculation ; les constatations nécropsiques sont encore les mêmes : pas de lésions macroscopiques mais présence de b. tuberculeux dans le suc ganglionnaire.

On voit par là combien la filtration et la perte de l'acido-résistance qui lui est consécutive ont modifié le pouvoir pathogène ; et pourtant, les formes filtrantes sont capables de régénérer la forme classique acido-résistante ! Il y a dans ces *mutations de forme et de virulence* des faits singulièrement troublants et qui posent des questions biologiques et pathogéniques dont l'importante a déjà été soulignée. Que conclure ? Peu de chose encore ; de nouvelles recherches sont indispensables. *Mais déjà le dogme de la fixité, de l'immutabilité du b. tuberculeux, bacille toujours et uniquement acido-résistant, n'existe plus.*

Ces lignes étaient déjà rédigées lorsque paraissait l'article de Bezançon et Philibert (23) ayant pour titre : « *Le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose.* » Un tel en-tête émanant de bactériologistes aussi éminents, est significatif de l'évolution en cours. Il résulte des recher-

ches des auteurs précédents que « le b. tuberculeux n'est pas exclusivement le bâtonnet acido-résistant considéré habituellement, mais un parasite beaucoup plus complexe, comportant trois sortes d'éléments : des filaments formant une charpente sur laquelle se développent les éléments bacillaires renfermant eux-mêmes des corpuscules chromophiles... la forme en bâtonnet ne représente qu'un des stades d'évolution, peut-être éphémère... »

La bactériologie de la tuberculose, demeurée à un point mort depuis la découverte des cultures homogènes par S. Arloing et P. Courmont, subit une évolution. Ce b. tuberculeux que l'on croyait si bien connaître se révèle sous des aspects entièrement nouveaux; son acido-résistance et la sécrétion de toxines spéciales — bien qu'à peine élucidées d'ailleurs dans leur déterminisme — avaient pu paraître représenter la limite de ses caractères biologiques. Il n'en est rien et il faut avouer que *la biologie du b. tuberculeux comporte toujours de multiples inconnues. Sans doute, la connaissance de celles-ci ne bouleversera-t-elle pas les données actuelles de l'hygiène en matière de tuberculose; mais il n'est pas irrationnel de penser que les notions pathogéniques en cours puissent en être modifiées; celles-ci ne sont-elles pas basées sur des données bactériologiques qui s'avèrent moins absolues qu'on le croyait tout d'abord ?*

B. — *La tuberculose de l'enfant*

Nous plaçant au point de vue étiologique, nous distinguerons la tuberculose de l'enfant et celle de

l'adulte; division un peu schématique mais utile pour la clarté de l'exposition.

Comment se réalise la contamination de l'enfant ?

Il est classique d'admettre que la *contamination intra-utérine massive* de l'enfant est exceptionnelle (35 cas probants réunis par Pèhu et Chalier en 1908). Mais à côté de la tuberculose congénitale avérée, très rare, rapidement mortelle, pratiquement négligeable, on peut se demander s'il n'existe pas une tuberculose congénitale latente par *contamination intra-utérine paucibacillaire*, qui serait plus fréquente, qui serait impossible à déceler à la naissance, mais qui n'en aboutirait pas moins à une tuberculose capable d'évoluer plus tard. Telle est la question posée et étudiée récemment par Debré et Lelong (24). Les études modernes sur la bacillémie tuberculeuse de la mère, sur la tuberculose discrète du placenta, sur l'histologie du placenta normal (dont la barrière semble devenir insuffisante à mesure que la grossesse approche du terme), apportent à la théorie de la tuberculose congénitale latente quelques arguments de présomption. Mais les partisans de cette doctrine ne fournissent aucune preuve véritable et Debré et Lelong concluent qu'il ne s'agit là que d'une hypothèse que les faits ne vérifient pas.

Malgré tout, la question demeure ouverte. La notion récente des *formes filtrantes du bacille tuberculeux* lui donne un renouveau d'intérêt; avec elle, en effet, surgissait un nouveau problème : *les formes filtrantes peuvent-elles traverser le placenta ?* Les recherches expérimentales répondent déjà sur ce point; en

effet, Calmette, Valtis, Nègre et Boquet (25) d'une part, Arloing et Dufourt (26) d'autre part, sont parvenus à mettre en évidence des bacilles tuberculeux acido-résistants typiques dans l'organisme de fœtus de cobaye dont la mère avait reçu une injection de formes filtrantes. « La preuve expérimentale, écrit Hauduroy (16) est donc faite de la possibilité du passage interplacentaire et *l'hérédité de graine est donc réalisable au laboratoire. Il serait dangereux à l'heure actuelle d'opposer ces notions expérimentales aux notions cliniques si solidement établies.* Des vérifications multiples sont nécessaires... »

C'est assez dire qu'un point d'interrogation plane toujours sur ce chapitre de l'hérédo-tuberculose. Pratiquement, il reste cependant classique de faire de la tuberculose de l'enfant une maladie acquise, due à une contamination post-natale, d'origine surtout familiale. Quelle que soit sa porte d'entrée prépondérante (pulmonaire ou intestinale) on reconnaît que *le facteur essentiel en matière de primo-infection est représenté par le nombre et la virulence des bacilles infectants, par le nombre et la répétition des contagés*; d'où des données prophylactiques dont personne ne discute plus la valeur capitale.

Ainsi chez l'enfant le facteur « graine » l'emporte de beaucoup sur le facteur « terrain ». L'expérimentation vient confirmer sur ce point l'observation quotidienne. Mentionnons seulement les expériences de Calmette, Boquet et Nègre (27) relatives au rôle du terrain dans l'évolution de la tuberculose expérimentale et portant sur de nombreux animaux; elles ont

permis aux auteurs de conclure qu'en ce qui concerne le lapin et le cobaye, la durée d'évolution de la maladie, toutes autres conditions étant égales par ailleurs, est fonction de la quantité de bacilles introduite en une seule fois dans l'organisme jusqu'alors vierge de toute infection tuberculeuse antérieure; le facteur terrain n'intervient en aucune manière pour modifier cette durée d'évolution. Dans tous les cas où il s'agit d'une première infection chez un sujet jusqu'alors indemne de toute contamination par le b. tuberculeux, les facteurs essentiels de gravité de la maladie sont le nombre et la virulence des bacilles introduits à un même moment et par une même voie dans l'organisme; le rôle du terrain est secondaire.

Mais si le rôle du terrain paraît devoir être relégué à une place très secondaire pour ce qui est de la tuberculose de première infection, il est légitime de penser qu'il n'en est plus de même pour ce qui est de la tuberculose de l'adulte de nos pays, tuberculose se réveillant le plus souvent chez un sujet déjà infecté dans son enfance; c'est à son propos que la notion de terrain intervient et c'est le point de vue que nous allons développer.

C. — *La tuberculose de l'adulte*

Il n'est pas exagéré de dire que tous les individus sont en état de *microbisme tuberculeux latent*. Les conditions de la vie moderne rendent l'ubiquité du bacille très probable, l'inoculation de l'enfant pres-

que inévitable et la contagion de l'adulte presque constante. La proportion des réactions tuberculiniques positives chez les sujets apparemment sains âgés de plus de 15 ans dépasse 89 % (Letulle et Grysez, Calmette) (1). Tous nous sommes porteurs de germes ; c'est à se demander comment nous ne devenons pas tous tuberculeux ! Calmette, Marfan, reconnaissent, il est vrai, que le b. de Koch reste le plus souvent un parasite inoffensif pour l'organisme.

Réinfection ou réveil ? — Cette notion de microbisme latent étant admise, comment concevoir le développement de la tuberculose chez l'adulte ? Est-elle le fait d'un nouveau contage ou d'une réinfection endogène ? Les deux modes sont évidemment possibles, mais quelle est leur importance respective ? Denoyelle (28) a récemment mis au point la question et nous lui empruntons les constatations suivantes :

a) Dans près de *la moitié des cas* on trouve à l'origine de la tuberculose de l'adulte une infection bacillaire de l'enfance certaine ; dans un quart des cas, la maladie de l'adulte se relie directement à l'infection de l'enfance par une série d'incidents pathologiques continus ; dans les autres cas, au contraire on note entre l'infection de l'enfance et la maladie de l'adulte une longue période de latence, un intervalle libre de tout incident pathologique. Mais comme aucune contagion nouvelle ne peut en général être incriminée, on peut parler dans ces cas de réveils de l'infection de l'enfance.

b) Dans *la seconde moitié des cas* on ne retrouve pas l'infection de l'enfance ; parfois (9 % des cas) on

trouve un nouveau contagé à l'âge adulte, mais la majorité de ces malades n'ayant pas subi de nouveaux contages se comporte comme s'il s'agissait encore ici du réveil d'une infection latente et ignorée; le développement de la maladie nécessite alors presque toujours l'action favorisante de causes secondaires.

On voit par ces considérations quelle est la *prépondérance des réveils chez l'adulte*. Les phthisiologues les plus éminents de notre pays partagent d'ailleurs cette opinion; l'ouvrage de Calmette (1), celui de L. Bernard (29), celui de Bezançon (30) exposent parfaitement que, si l'on admet toujours la théorie de Villemin : la tuberculose est une maladie contagieuse, on l'a néanmoins atténuée dans ce qu'elle avait de trop absolu, et la nouvelle conception mitigée est plus en accord avec les faits établis depuis.

« Nous comprenons aujourd'hui, écrit Bezançon (31), pourquoi l'opinion médicale fut longtemps réfractaire et l'est même encore dans beaucoup de milieux à la notion de contagiosité si évidente pour les autres maladies infectieuses; c'est que cette contagiosité est d'une nature toute spéciale qui se résume dans ces deux propositions; sensibilité extrême des organismes vierges de toute infection tuberculeuse antérieure et par suite de l'enfant; résistance relative à la contagion des individus adultes des villes qui ont subi des atteintes légères antérieures de l'infection. Le problème de l'étiologie de la tuberculose est donc double : chez l'enfant, organisme sensible, la question de contagion domine tout; chez l'adulte,

organisme plus résistant, si la contagion peut encore se faire sentir et est encore redoutable, le danger consiste surtout dans le réveil des tuberculoses de l'enfance restées latentes. »

Chez l'adulte, l'importance du terrain n'est donc pas discutable et le problème à résoudre consiste surtout à rechercher les causes et conditions du réveil de la tuberculose contractée dans l'enfance. C'est en s'adressant, jadis exclusivement au terrain, ultérieurement exclusivement au bacille, que l'on en a cherché la solution. Mais, écrivent Bezançon et Philibert (36) : « Il fallut bien se rendre compte que les facteurs bactériologiques étaient insuffisants pour expliquer les modalités si variables de l'infection, et l'on revint à la notion de terrain; mais tandis que les uns, comme Robin, Sergent, restaient fidèles à la tradition ancienne du terrain biochimique, d'autres tels que Behring, Römer, Calmette, cherchaient à apporter un concept purement bactériologique du terrain. »

Actuellement encore deux points de vue sont en présence : l'un repose sur une conception bactériologique et sérologique, l'autre sur une conception physiologique. Nous allons exposer leurs éléments essentiels.

II. — La conception bactériologique

Le concept bactériologique de la tuberculose a été exposé en maints endroits ces dernières années; il faut lire l'ouvrage de Calmette (1), celui de L. Bernard (29), de Sergent (34), de Bezançon (30). Nous

résumerons en quelques lignes les données expérimentales essentielles puis leur application aux faits cliniques.

LES DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Le fait fondamental est celui qui est connu sous le nom de *phénomène de Koch* : la réinoculation d'un cobaye amène des phénomènes réactionnels très rapides, sous forme d'une escarre qui se répare vite et ne s'accompagne pas d'adénopathie; or, on sait qu'une première infection est toujours suivie d'un chancre d'inoculation avec réaction ganglionnaire.

On voit là la preuve d'un état humoral particulier et nouveau, créé par la première inoculation et permettant au cobaye de se défendre beaucoup mieux contre la deuxième infection que contre la première. Ajoutons que si la réinfection est trop intense les phénomènes réactionnels dépassent la limite de tolérance de l'organisme et entraînent la mort de l'animal. En outre, on constate que le cobaye, plus résistant en face d'une infection minime, est au contraire plus sensible qu'un animal neuf à une infection grave, c'est-à-dire massive ou répétée (Römer).

L'animal en expérience est donc devenu vis-à-vis d'une réinoculation différent d'un animal neuf; cet état nouveau engendré par la première infection et qui est fait à la fois d'hyper-résistance et d'hyper-sensibilité a été appelé *allergie* par von Pirquet. Cet état d'allergie a la valeur d'une véritable *immunité spécifique acquise*.

L'état allergique d'un organisme peut être appré-

cié par le degré des réactions locales à la tuberculine présentées par cet organisme, la *cuti-réaction* étant le plus couramment employée. Les réactions tuberculiniques sont le témoin d'une infection antérieure demeurée latente et par suite attestent l'état d'immunité spécifique correspondant. Leur disparition traduira la perte de cette immunité spécifique, c'est-à-dire un état opposé : *l'anergie*.

APPLICATION DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES AUX FAITS CLINIQUES

Prenons l'enfant qui vient d'être infecté. Si le contact est massif ou répété, il succombe à une forme aiguë; dans le cas contraire, il réagit à la primo-infection comme le cobaye, c'est-à-dire qu'il présente un chancre d'inoculation avec adénopathie correspondante. Avec Parrot on admet que le plus souvent la lésion initiale est au poumon et qu'elle a pour satellite une réaction ganglionnaire trachéo-bronchique; en effet, dans près de 90 % des cas, la lésion initiale se limite à une tuberculose ganglio-pulmonaire.

Ce foyer localisé détermine alors un état d'allergie dont témoigne le caractère positif des réactions tuberculiniques, cuti-réaction notamment. Dans quel délai l'allergie s'établit-elle ? Debré et Bonnet (32) ont observé qu'elle apparaissait en moyenne quatre mois après la primo-infection. Tout contact massif ou répété survenant pendant cette *période antéallergique* sera mortel. Par suite, cette période antéallergique apparaît d'un grand intérêt au point de vue de la

prophylaxie; Debré, Paraf et Dautrebande (33) lui ont consacré une étude très approfondie d'où nous détachons les trois constatations suivantes : (a) On peut, en isolant l'enfant et en pratiquant des *cuti-réactions en série*, définir la durée de la période anté-allergique. (b) Celle-ci chez l'animal d'expérience varie, quelle que soit la voie de pénétration du bacille, en raison inverse de la dose de bacilles infectants. (c) Les faits cliniques permettent de dire qu'une période antéallergique longue signifie maladie bénigne, qu'une période antéallergique brève signifie tuberculose mortelle; il y a donc là un élément de pronostic.

Ainsi dès que la cuti-réaction apparaît l'état d'allergie est constitué; la persistance du foyer initial latent entretient cet état. Que devient ultérieurement l'enfant en état d'allergie ? Il faut se rappeler que les expériences de réinoculation ont montré que, suivant la dose de microbes injectés, on obtenait soit un phénomène de guérison et d'immunité, soit un phénomène d'aggravation, d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie. Le mode de réaction dépend donc des *réinfections*. Si celles-ci sont minimes et peu nombreuses, l'individu est vacciné contre elles, la tuberculose affecte une forme torpide, n'évolue pas : *formes latentes*. Si la richesse de la réinfection est plus grande, l'état d'immunité spécifique du sujet atténue néanmoins le processus et lui imprime une marche chronique : *formes chroniques de la tuberculose de l'adulte*. Enfin, la réinfection est-elle très grave ? C'est l'autre face de l'état allergique qui se manifeste, c'est-à-dire l'hypersensibilité, laissant libre cours à

une tuberculose grave, rapide, généralisée : *formes aiguës*.

On conçoit que la tuberculose soit pareillement aiguë si l'individu a perdu son allergie spécifique, s'il est devenu *anergique*, c'est-à-dire désimmunisé, fait que traduit la disparition de la cuti-réaction et qui survient dans des conditions cliniques (rougeole, etc.), trop bien connues pour que nous y insistions.

Chez le *vieillard*, un long passé d'allergie rend compte de l'évolution torpide et de la bénignité relative de la tuberculose.

Enfin un *adulte vierge de toute tuberculisation antérieure*, n'ayant par conséquent pas l'immunité spécifique, réagira à l'infection tuberculeuse comme le cobaye et le nourrisson; il présentera une forme de première infection et, pour peu que la contamination soit massive ou répétée, cette tuberculose aura une évolution grave et rapide; ainsi s'explique l'évolution anatomo-clinique de la tuberculose des Sénégalais et autres sujets neufs observés pendant la dernière guerre (Borrel, Roubier, etc.).

On le voit, *la conception bactériologique subordonne toutes les modalités évolutives de la tuberculose au degré de l'immunité spécifique ainsi qu'à l'intensité et à la répétition de l'infection*.

Là côté le plus important de la question est évidemment représenté par la *tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte*. On admet que la phtisie commune ne se développe que dans un organisme préparé par la primo-infection de l'enfance, cette infection conférant une résistance plus ou moins grande mais

aussi une prédisposition à la phtisie. La réinfection qui vient troubler l'équilibre humoral joue donc chez l'adulte un rôle capital. Nous avons déjà vu à ce propos que le plus souvent la réinfection était endogène, le réveil étant beaucoup plus fréquent que la réinfection exogène. Le problème du développement de la tuberculose chez l'adulte consiste donc en grande partie à rechercher les causes du réveil de la tuberculose de première infection contractée dans l'enfance. Quel est le déterminisme intime des réveils, quelles sont les conditions qui leur permettent de survenir à certaines époques de la vie, chez certains individus, et pas chez d'autres ? A cela les bactériologistes répondent en invoquant *la perte de l'immunité acquise*, perte réalisant l'état d'anergie spécifique; toutes les causes dites secondes ou occasionnelles, bien connues des cliniciens, n'agiraient qu'en amenant la suppression de l'état allergique; tout ce qui détruit l'allergie permet le réveil de la tuberculose latente.

Tel est résumé dans ses grandes lignes le point de vue bactériologique; pour lui, la part du terrain en tuberculose est très circonscrite; elle serait même réductible aux données précédentes ainsi que l'a formulé L. Bernard (29) : pour cet auteur, en effet, la conception moderne du terrain tuberculeux se réduit à la solidité de l'immunité spécifique, *la notion de terrain se confond avec celle d'immunité spécifique*.

III. La conception physiologique Les réveils de tuberculose chez l'adulte

La conception physiologique du développement de la tuberculose chez l'adulte se fonde, d'une part sur les critiques dont est passible la conception bactériologique, d'autre part sur les données de la clinique.

INSUFFISANCE DE LA CONCEPTION BACTÉRIOLOGIQUE

Nous ne saurions prétendre analyser en détail tous les points faibles de la théorie bactériologique. Du point de vue de la clinique et de la physiologie générale, on peut pourtant dire sans témérité qu'elle ne donne pas toute satisfaction. Nous avons dit qu'elle était basée sur la théorie de l'allergie, de l'immunité spécifique.

a) Et d'abord qu'est-ce donc que l'immunité ? Bien des théories se sont déjà succédées et se succéderont sans doute encore à son sujet; le mot ne cache-t-il pas notre ignorance d'un déterminisme physico-chimique ?

b) Ensuite, est-il exact de parler d'immunité en tuberculose ? Certes, la tuberculose, en tant que maladie infectieuse, développe dans l'organisme certaines réactions humorales; mais ces réactions, dites d'immunité, sont d'un genre tout spécial et nullement analogues à celles qui s'observent après les autres maladies infectieuses. Bezançon a d'ailleurs parfaitement fait ressortir la différence qu'il y avait entre la résistance à la surinfection tuberculeuse et l'immu-

nité bactérienne; en 1923, il écrivait (31) : « Alors que dans l'immunité bactérienne banale, par exemple dans celle qui résulte de l'infection éberthienne, l'immunité demeure, alors que depuis longtemps le bacille est résorbé et disparu, dans la tuberculose comme dans la syphilis il n'y a de résistance que tant que persiste dans l'organisme un foyer bacillaire présentant des bacilles en activité... Que se passe-t-il en effet chez l'animal comme chez l'homme ? Chez le cobaye tuberculeux qui a acquis vis-à-vis d'une inoculation nouvelle de *b. tuberculeux* une résistance telle que la greffe de nouveaux bacilles ne peut se produire ou ne se produit qu'incomplètement, il n'y a aucun état humoral d'immunité, *puisque l'infection tuberculeuse première continue progressivement sans répit jusqu'à la mort*. On assiste donc à ce fait paradoxal d'un animal capable de résister à une infection tuberculeuse hétérogène, mais dont l'infection première continue sans répit. On peut donc se demander en quoi l'état allergique joue un rôle de protection, puisque, malgré cet état démontré par la sensibilité à la tuberculine et par le phénomène de Koch, la première infection du cobaye suit cependant son cours progressif et fatal. » Singulière immunité en vérité; et n'est-il pas imprudent de raisonner en tuberculose par analogie avec les autres maladies infectieuses !

Il y a plus : l'état allergique, de même que le phénomène de Koch, ne traduisent qu'une chose : *la résistance à la réinfection tuberculeuse hétérogène*; or, on admet actuellement que la tuberculose de

l'adulte résulte le plus souvent d'un réveil; dans ces conditions, il n'est pas légitime d'expliquer les modes évolutifs de la tuberculose à l'aide de la notion d'allergie.

Quant à la valeur de la cuti-réaction comme test de l'immunité acquise et comme élément de pronostic évolutif, elle est très discutable; comme l'écrit Jousset (35), « elle se borne à indiquer la valeur de la résistance humorale du sujet, considérée au moment de l'épreuve »; de même Bezançon et Philibert (36) remarquent que la cuti-réaction est positive chez l'adulte des villes, que celui-ci soit porteur d'une tuberculose latente ou évolutive. La réaction à la tuberculine n'est donc pas, comme on l'a dit, le témoin d'un état allergique, mais simplement le témoin d'un état de tuberculose.

Ces derniers auteurs constatent que pas plus que les données expérimentales, les faits cliniques ne s'accordent avec la théorie de l'allergie: « la clinique ne donne pas la preuve qu'une première manifestation a entraîné un certain degré d'immunité ».

c) Enfin on peut se demander jusqu'à quel point l'assimilation des faits cliniques aux faits expérimentaux est légitime et jusqu'à quel point on peut expliquer les modalités de développement de la tuberculose humaine par les faits observés chez le cobaye. Aubertin (37) pense très justement que la notion d'immunité en phthisiologie repose surtout sur des bases expérimentales desquelles on conclut avec trop de hâte aux faits observés en clinique. Est-il besoin de

rappeler combien *la tuberculose du cobaye est différente de celle de l'homme* et combien cet animal est à ce point de vue un détestable sujet d'expérimentation. Récemment, Philibert et Cordey (38), reprenant l'étude de la réinfection tuberculeuse chez le lapin, obtenaient chez cet animal des résultats sensiblement différents de ceux que l'on constate chez le cobaye et montraient combien était imprudente la comparaison de l'évolution de la tuberculose humaine avec l'allergie du cobaye; ils concluaient à une révision formelle de la notion d'allergie tuberculeuse et de son application à la phtisie humaine.

Ainsi la théorie de l'allergie et de l'anergie apparaît notoirement insuffisante à expliquer l'évolution de la tuberculose et notamment les réveils survenant chez l'adulte. Sans doute ne faut-il pas méconnaître la valeur clinique que peut avoir l'apparition ou la disparition d'une cuti-réaction. *Sans doute faut-il rendre hautement justice à la conception bactériologique de la tuberculose pour les acquisitions qu'elle a permis de faire* : c'est elle qui a mis en valeur le rôle de la contagion; c'est à elle que l'on doit toutes les données modernes en matière de prophylaxie de la tuberculose. Sans doute enfin ne faut-il pas nier par principe que les recherches bactériologiques ne puissent aboutir un jour à une thérapeutique spécifique; les beaux travaux de Calmette et de ses collaborateurs ne permettent pas un tel scepticisme. Mais notre pensée est qu'il est illégitime de fonder sur des notions bactériologiques tout le développement de la

tuberculose. Nous croyons que la théorie de l'allergie n'est pas définitive et qu'elle ne marque pas l'*ultima ratio* de nos connaissances sur le déterminisme des réveils de tuberculose. Ne peut-on concevoir que derrière cette entité qu'est l'allergie, à côté de ce témoin qu'est la cuti-réaction, interviennent des modifications physico-chimiques du terrain; et est-il donc interdit de se tourner vers la physiologie pour approfondir le déterminisme de ces réveils ?

Il est d'ailleurs très significatif à ce point de vue de voir l'évolution dessinée par certains auteurs et on ne lira pas sans un vif intérêt la publication de Bezançon et Philibert sur « L'allergie tuberculinique et le problème du terrain dans la tuberculose » (36).

ARGUMENTS CLINIQUES

La conception physiologique ne discute certes pas que tous les individus soient tuberculisables; elle admet le rôle primordial des facteurs bactériologiques (nombre et virulence des germes) et de la contagion à l'origine de la primo-infection, c'est-à-dire pratiquement dans notre pays de la tuberculose du premier âge. Par contre, elle affirme que *les sujets adultes ne sont pas tous égaux devant les réveils et le développement de la tuberculose, qu'il y a des variations, des prédispositions et des résistances individuelles que les seules notions bactériologiques sont insuffisantes à expliquer*; elle soutient l'existence de causes occasionnelles d'ordre physiologique, le terme physiologique étant employé par nous au cours de ce

travail dans son sens le plus large : physico-chimique ; elle admet enfin que la virulence du bacille n'est pas constante et que le terrain organique peut avoir une influence sur elle. D'où trois notions que nous allons rapidement passer en revue :

a) Les variations individuelles.

b) Les prédispositions et les causes occasionnelles de réveils.

c) L'influence du terrain sur la virulence microbienne.

a) *Les variations individuelles.* (1)

L'observation clinique quotidienne permet de constater les faits suivants :

1. Il y a des adultes qui ne présentent jamais de réveils alors que d'autres en présentent, toutes conditions de contagion étant égales par ailleurs. Ceux-là mêmes qui sont le plus exposés à la contagion restent souvent indemnes ou ne succombent pas plus fréquemment que les autres. « Je puis dire, écrit Brunon (10), que le personnel infirmier de mon service, depuis quarante ans, n'est pas plus touché par la tuberculose qu'une autre partie de la population ; je serais même porté à croire le contraire. » Dartigues (39) invoque l'exemple de ces nombreux élèves en médecine, sœurs, laïques, infirmiers, qui soignent

(1) *L'exemple des espèces animales réfractaires (cheval, chèvre, gerbille, etc.) est un exemple très frappant du rôle du terrain et sur lequel beaucoup de réflexions pourraient être faites.*

journallement des phtisiques sans devenir plus souvent tuberculeux que les personnes du même âge.

2. Parmi les sujets chez lesquels la tuberculose se réveille, les uns montrent un processus à prédominance fibreuse et les autres un processus surtout caséux et évolutif.

3. Parmi les tuberculeux à forme évolutive, les uns évoluent envers et malgré tout; la fatalité semble se jouer de toutes les ressources organiques et thérapeutiques, alors que chez d'autres ces mêmes ressources se montrent efficaces et les lésions se cicatrisent ou restent torpides.

4. Parmi les tuberculeux guéris, les uns le restent définitivement, les autres présentent seulement des rémissions, rémissions plus ou moins longues et entrecoupées de poussées évolutives plus ou moins graves, sans que d'ailleurs le plus souvent des réinfections puissent en rendre compte.

5. Des considérations identiques peuvent s'appliquer à certaines familles; il y a des familles à tuberculose évolutive, il y en a d'autres à tuberculose fibreuse; il y a des familles où seuls certains membres présentent des réveils, les autres y échappent, alors que rien apparemment ne peut expliquer cette différence.

6. L'âge a dans le déterminisme des formes de la tuberculose pulmonaire une influence indéniable, explicable par des facteurs physiologiques, et que Sergent (40) s'est plu à mettre en valeur.

7. Enfin la diversité des formes anatomo-cliniques est extrême; alors que dans les maladies infectieuses en général on peut trouver nombre de cas superposables, dans la tuberculose chaque malade réagit et évolue à sa façon. Ce fait est déjà frappant dans une salle de phtisiques lorsqu'on analyse de près les observations cliniques. Il l'est encore davantage à la salle d'autopsie lorsqu'on procède à un examen méthodique de l'appareil pleuro-pulmonaire : là sur la coupe des poumons on lit toutes les phases du mal : anciennes ou récentes, lentes ou rapides, localisées ou étendues, simultanées ou successives; les résistances ou les défaillances organiques se lisent à la prédominance locale des processus de sclérose, de calcification, de caséification, d'ulcération. La marche des lésions varie d'un sujet à un autre et cette variabilité individuelle anatomo-clinique n'est-elle pas la meilleure preuve qu'il n'y a pas là une maladie mais des malades; trouve-t-on dans la pathologie infectieuse une maladie où cet adage soit aussi juste qu'en tuberculose ?

b) *Les prédispositions et les causes occasionnelles
des réveils*

Il est d'autres faits cliniques intéressants à relever ici : ils ont trait à l'influence de certains facteurs sur les réveils de la tuberculose chez l'adulte. On sait, en effet, que, chez l'adulte de nos pays, le développement de la tuberculose, en dehors de toute contagion, est presque toujours subordonné à l'action favori-

sante de causes occasionnelles; si les unes échappent parfois, la plupart sont bien connues. Landouzy (41) insistait déjà sur la prédisposition des anciens vario-lisés et sur celle des individus trachéotomisés dans l'enfance pour croup. En clinique, il est classique d'admettre le rôle prédisposant des facteurs suivants: alcoolisme, diabète, affections débilitantes: surtout digestives, surmenage sous toutes ses formes, périodes de croissance rapide et exagérée, privations et misère, mauvaise hygiène, claustration, air vicié et confiné, maladies infectieuses: rougeole notamment, convalescence des maladies graves, grossesse et allaitement, infections pulmonaires aiguës, etc.

Sans doute savons-nous que l'action favorisante de tous ces facteurs a été interprétée comme la suppression de l'état allergique; sans reprendre ici le procès fait précédemment à cette notion, ne peut-on dire que c'est vraiment là se payer de mots? En réalité, tout se passe comme si les facteurs précédents, dont le retentissement organique n'est pas niable, modifiaient le terrain et par là diminuaient sa résistance ou, ce qui revient pratiquement au même, augmentaient la virulence du bacille dont il était porteur.

D'ailleurs de tels faits doivent-ils étonner? Ils sont bien connus dans d'autres maladies et pour ne pas admettre leur réalité en phtisiologie, il faudrait placer la tuberculose et l'homme tuberculisé en dehors de la pathologie générale. C'est à juste titre que Landouzy écrivait: « Les facilités ou les difficultés que mettent à germer la tuberculose sur tel ou tel terrain n'ont pas lieu de surprendre le phtisiologue,

quand de par la pathologie générale humaine, animale ou végétale, il connaît pour d'autres maladies, parasitaires et infectieuses, nombre de prédispositions ou d'immunités inhérentes à des terrains qu'ont appris à différencier les médecins, les vétérinaires et les botanistes. » De même Gougerot (42) a pu écrire : « Si certains esprits s'étaient laissés aller à penser que le microbe étant découvert l'étude du bacille allait l'emporter sur l'étude du bacillisé, ni l'espérance, ni l'engouement n'ont duré. Médecine expérimentale et clinique proclament que dans l'assaut donné à l'organisme par l'infection tuberculeuse, sont offensés et éprouvés ceux-là seuls de nos organismes qui, en vertu de privautés acquises ou innées, permanentes ou momentanées, ne disposent pas de moyens de défense suffisants. »

*c) Influence du terrain
sur la virulence microbienne*

Celui même qui a ouvert l'ère bactériologique, Pasteur, accordait au terrain une part constante ; dans son esprit, les deux concepts de virulence microbienne et de terrain, loin de s'opposer, s'unissaient constamment. Ne disait-il pas, en 1881 : « Nul doute que les microbes, auteurs de maladies virulentes, ne soient partout répandus ; l'homme les porte sans grand dommage, mais prêts à devenir dangereux, lorsque par des conditions d'encombrement et de développement successif, à la surface des plaies, dans les corps affaiblis, ou autrement, leur virulence se trouve progressivement renforcée. » On sait que c'est à la suite

de ses travaux sur le choléra des poules, sur la flacherie des vers à soie, sur la vaccination du charbon, que Pasteur établit que la virulence microbienne était contingente et qu'elle s'atténuait ou s'exaltait selon les qualités humorales du terrain.

Or, dit Brunon (10), sur ce problème de la virulence on semble avoir oublié les idées de Pasteur. Et Pruvost (12), écrit, non sans quelque raison, que la clinique n'a pas su garder la place qui lui appartient, que seule elle est bien placée pour montrer les liens étroits qui unissent l'évolution tuberculeuse et le principe de Pasteur sur les variations de virulence.

Certes, il n'y a pas pour la tuberculose d'expérience cruciale sur le terrain; il n'y a pas un fait, susceptible d'être reproduit dans les conditions expérimentales, mettant en évidence la relation du terrain et de la virulence microbienne, comme dans l'expérience de la poule de Pasteur par exemple. Mais encore une fois, la tuberculose et l'homme tuberculisé échappent-ils aux lois de la pathologie générale ? Et d'ailleurs, nous avons vu précédemment que des recherches bactériologiques font entrevoir que la virulence du *b. tuberculeux* n'est pas un attribut fixe et immuable (cultures homogènes — formes filtrantes).

*
* *

Ainsi la conception physiologique fait dépendre les réveils de tuberculose des modifications des résistances organiques ; elle est admise par beaucoup de cliniciens. A la tête de ceux-ci, Sergent (43) pense que

« les causes de réactivations sont représentées par l'ensemble des conditions occasionnelles qui favorisent l'intervention du facteur terrain, sans qu'il soit nécessaire de réduire le sens de ce facteur à celui de terrain spécifique...

Mouisset (44) insiste de même sur le rôle du terrain, et Ribadeau-Dumas (45) affirme l'importance des « causes propres à l'individu, du terrain comme on disait autrefois » dans le déchaînement des phénomènes évolutifs.

IV. — *La dualité du problème de la tuberculose*

Il importe de remarquer que la conception physiologique n'exclut nullement les acquisitions de la bactériologie ; nous insistons sur ce point, car nous pensons qu'il est à l'origine d'un malentendu assez répandu.

Le fait qui doit dominer la discussion, à notre avis, c'est la *dualité* du problème *étiologique* de la tuberculose : contagion chez l'enfant, réactivation chez l'adulte. Et cette dualité d'aspect du problème explique l'opposition des deux conceptions qui s'affrontent depuis 40 ans : « l'une, celle de Calmette et des Pasteuriens, qui voient dans le b. de Koch, sa qualité, son nombre, la cause exclusive de la maladie qui éclate, variable dans son évolution, mais indépendamment de toutes les circonstances de terrain... ; l'autre, celle des cliniciens qui constatent que seul l'état organique, donne de l'importance à l'infection,

l'individu y résistant ou y succombant, suivant qu'il est dans de bonnes ou de mauvaises conditions de terrain. » (Laumonier) (46).

Grâce à cette notion des réveils de tuberculose chez l'adulte, il est possible de concilier les deux tendances : microbiologique et physiologique. « Les conditions humorales biochimiques de terrain, écrit Sergent, ne sont pas incompatibles d'ailleurs avec les conditions humorales spécifiques ; loin de là, elles s'unissent étroitement avec elles, favorisant réciproquement leur influence. »

Cette dualité explique la possibilité, bien plus, la nécessité, de faire une part au terrain à côté du microbe et d'orienter les recherches thérapeutiques dans un sens physico-chimique parallèlement aux recherches bactériologiques.

Que conclure ?

La notion de terrain organique, chère aux anciens phtisiologues, puis dédaignée sous l'influence des travaux de laboratoire, revoit le jour sous une nouvelle forme, grâce aux acquisitions de la pathologie générale et de la clinique, grâce aussi aux progrès des techniques physico-chimiques, grâce enfin aux insuffisances de la théorie bactériologique. Il est symptomatique de constater que des phtisiologues éminents en même temps que bactériologistes, acceptent de nouveau le concept du terrain à côté de celui du bacille. La formule : « *bacillus ergo morbus tubercularis* » doit être remplacée par celle-ci : « la maladie tuberculeuse est le produit de l'action réunie du bacille et du terrain organique insuffisant. » (Mara-

gliano) (47). Sans bacille, pas de tuberculose évidemment, mais sans défaillance de terrain, pas d'évolution tuberculeuse, tout au moins chez l'adulte. Si chez l'enfant le problème de la tuberculose est dominé par la contagion, chez l'adulte de nos pays, il est dominé par les réveils de la première infection contractée dans l'enfance et restée latente depuis; *ce sont les conditions des réveils qu'il faut rechercher dans leur déterminisme physico-chimique.*

Et si le problème pathogénique de la tuberculose s'offre ainsi au clinicien et à l'hygiéniste avec un double aspect, le problème thérapeutique se présente de même aux chercheurs avec une double face. Dans cette dualité réside certes une des caractéristiques les plus grandes de la maladie.

En terminant, faisons justice encore une fois du malentendu si répandu, d'après lequel le fait de s'occuper comme nous du terrain en tuberculose comporte l'obligation de jeter par dessus bord les données de la bactériologie. En réalité, *l'orientation physico-chimique ne diminue en rien les faits acquis dans le domaine microbiologique* et ne saurait, en aucune façon, prétendre bouleverser le programme de l'hygiène sociale anti-tuberculeuse; *cette orientation ne doit pas être opposée à l'orientation bactériologique, mais placée parallèlement à elle.*

Etudiant dans ce travail le rôle du terrain dans le déterminisme des réveils de tuberculose chez l'adulte, nous concevons ce rôle non plus dans le sens exclusif d'une spécificité humorale, mais dans le sens général de « *facteurs et conditions physiologiques, physiques*

ou chimiques, propres à l'individu et capables d'intervenir dans l'évolution de la tuberculose ». Cette conception nous paraît préférable à la conception purement biochimique du terrain, défendue par certains auteurs ; elle est plus large et ne préjuge pas de la nature des facteurs en cause ; elle va nous permettre d'envisager les principaux facteurs physiologiques, que l'on peut faire entrer actuellement dans une étude critique du terrain en tuberculose.

RÉSUMÉ DU PREMIER CHAPITRE

L'évolution de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte résulte de l'action combinée du bacille et du terrain organique insuffisant.

Quoique les véritables acquisitions thérapeutiques aient été réalisées jusqu'ici dans des domaines autres que le domaine bactériologique, l'étude du terrain a été trop délaissée au profit de celle du microbe. La vieille notion de terrain peut être renouvelée par les progrès de la chimie biologique et de la chimie physique.

1° Nous étudions la part du terrain dans l'étiologie de la tuberculose.

Les variations des conditions du milieu peuvent modifier les caractères du b. tuberculeux; certaines acquisitions bactériologiques (cultures homogènes puis formes filtrantes) montrent d'ailleurs que sa forme et sa virulence ne sont pas des attributs constants et immuables. On n'est cependant pas autorisé à en déduire, actuellement tout au moins, que des modifications du terrain peuvent réaliser la transmutation des b. paratuberculeux saprophytes en b. tuberculeux virulents et inversement.

Chez l'enfant, la tuberculose est acquise par contagion post-nasale ; cette notion demeure vraie *en pratique*, quoique la découverte des formes filtrantes du bacille laisse ouverte à un point de vue surtout *théorique*, la question de l'hérédité de la tuberculose. Le facteur essentiel en matière de primo-infection est représenté par le nombre et la virulence des bacilles infectants ; le facteur microbien l'emporte de beaucoup sur le facteur organique, d'où des données prophylactiques de valeur indiscutable.

Chez l'adulte des villes, le développement de la tuberculose apparaît comme étant plus souvent le fait d'un réveil que d'une réinfection exogène ; l'importance du terrain individuel est évidente ; le problème consiste surtout à rechercher les conditions et les causes favorisantes des réveils.

2° Deux conceptions du terrain sont en présence : bactériologique et physiologique.

La conception bactériologique se fonde sur des données expérimentales (phénomène de Koch surtout) et sur la théorie de l'allergie ou immunité spécifique acquise. Elle subordonne toutes les modalités évolutives de la tuberculose au degré de l'immunité spécifique, ainsi qu'à l'intensité et à la répétition des contagés ; la notion de terrain en tuberculose se réduit à celle d'immunité spécifique. Les réveils notamment sont dus à la perte de l'immunité acquise réalisant l'état d'anergie ; les causes secondes n'agissent qu'en supprimant l'allergie.

3° *La conception physiologique se fonde :*

a) *Sur les insuffisances de la conception bactériologique* et, en particulier, de la théorie de l'allergie. La résistance du cobaye à la surinfection tuberculeuse n'est nullement comparable à l'immunité bactérienne commune ; c'est par abus de langage que l'on parle d'immunité en tuberculose. L'état allergique ne traduit que la résistance à la réinfection tuberculeuse hétérogène. La tuberculose du cobaye est très différente de celle de l'homme. Il est imprudent d'assimiler les faits cliniques aux faits expérimentaux. La théorie de l'allergie ne marque pas *l'ultima ratio* de nos connaissances sur la pathogénie de la tuberculose et cache le déterminisme physico-chimique des réveils. Il n'en reste pas moins que c'est à la bactériologie que l'on doit toutes les acquisitions modernes relatives au rôle de la contagion et à la prophylaxie de la maladie.

b) *Sur les données de la clinique.* Certes, le facteur microbien a un rôle primordial à l'origine de la primo-infection de l'enfant ; mais chez l'adulte, et même le grand enfant, le problème des réveils, des trêves, de l'évolution, de la curabilité de la tuberculose, est un problème surtout individuel et physiologique. Les adultes ne sont pas tous égaux devant le développement de la maladie ; il y a des variations, des prédispositions et des résistances organiques individuelles, ainsi que des causes occasionnelles de réveils, que les seules données bactériologiques sont insuffisantes à expliquer et qui doivent tenir à des modifications physiologiques,

physico-chimiques, du terrain. Ces notions sont d'ailleurs en accord avec l'enseignement de la pathologie générale.

4° *Les deux orientations, physiologique et bactériologique, ne doivent pas être opposées, mais placées parallèlement. La conception physiologique n'exclue nullement les faits acquis dans le domaine de la bactériologie et de l'hygiène sociale antituberculeuse. Le problème étiologique de la tuberculose est double ; il est dominé par la contagion chez l'enfant, par les défaillances organiques et la réactivation chez l'adulte. Le problème thérapeutique apparaît double également. Cette dualité explique la possibilité, bien plus, la nécessité de faire une part au terrain à côté du microbe et d'orienter les recherches thérapeutiques dans un sens physico-chimique parallèlement aux recherches bactériologiques.*

Nous concevons le rôle du terrain dans le déterminisme des réveils de tuberculose chez l'adulte, non plus dans le sens exclusif d'une spécificité humorale, mais dans le sens général des facteurs et conditions physiologiques, physiques ou chimiques, propres à l'individu, et capables d'intervenir dans l'évolution de la maladie.

CHAPITRE II

La tuberculose pulmonaire de l'adulte et les facteurs physiologiques de prédisposition et de résistance

Si l'on admet avec nous que les termes « prédisposition » et « résistance » ne sauraient être vraiment satisfaisants tant que leur signification concrète, physico-chimique, nous échappera, il ne paraîtra peut-être pas dénué de tout intérêt de chercher quel sens physiologique peut leur être attribué, au cours de la tuberculose, dans l'état actuel de nos connaissances.

La question du terrain en tuberculose, qui paraissait désuète à beaucoup, est l'objet d'un renouveau d'intérêt, par suite de l'application faite à son étude des techniques physico-chimiques modernes. Le temps n'est plus où le terrain était considéré comme un tout ; il a été dissocié en de multiples facteurs et chacun d'eux a été étudié séparément. D'innombra-

bles analyses ont paru sur le sujet ; leur valeur, leur intérêt, sont très divers. Nous ne pouvons prétendre prendre en considération tous les facteurs biologiques que l'on a fait intervenir à tort ou à raison dans le développement ou le non-développement de la tuberculose chez l'adulte. Aussi bien voulons-nous entreprendre ici beaucoup moins une revue générale qu'une revue critique et un bilan pratique des *facteurs et des conditions physiologiques invoqués dans la prédisposition et la résistance de l'adulte aux réveils et à l'évolution de l'infection tuberculeuse.*

Par définition, nous limitons donc notre sujet. Nous n'aurons pas en vue la tuberculose de l'enfant et, d'une façon générale, *la tuberculose survenant comme conséquence directe, immédiate, de l'infection bacillaire* : dans ce cas, le rôle du terrain paraît s'effacer devant celui de la graine, comme nous l'avons exposé plus haut. Nous n'aurons pas en vue non plus *la notion sérologique* (1) *d'immunité et de prédisposition*, et l'aspect en quelque sorte bactériologique de la notion de terrain en tuberculose ; nous avons esquissé la question dans les pages précédentes et nous ne pouvons mieux faire que renvoyer aux ouvrages des maîtres éminents déjà cités : Calmette, Bezançon, L. Bernard, etc., qui ont développé la conception bactériologique de la tuberculose. Nous laisserons de côté certains *facteurs de prédisposition ou de résistance qui sont d'ordre plus pathologique que physiologique : infections généra-*

(1) Notion dont l'avenir précisera d'ailleurs le substratum physico-chimique.

les associées, aiguës ou chroniques (*syphilis* héréditaire ou acquise, paludisme, etc.) — infections pulmonaires associées — intoxications (*alcoolisme*, etc.) — maladies dites diathésiques (*diabète* (1), etc.) — traumatismes.

Certes, nous ne méconnaissons pas les difficultés d'une pareille étude critique, ainsi que l'objection qui la domine et qui est classique : les facteurs invoqués comme arguments en faveur de la notion de terrain, sont-ils antérieurs ou secondaires à la maladie ? *Ne prend-on pas l'effet pour la cause et ne confond-on pas les deux termes : tuberculisable et tuberculeux ?* Discussion sans issue et d'ailleurs stérile pour le sujet qui nous occupe, répondrons-nous. Nous avons défini notre étude : nous n'avons en vue que les réveils et le développement de la tuberculose chez l'adulte ; il nous importe peu ici de savoir quel rapport chronologique ou de causalité existe entre la tuberculose et telle condition physiologique ou tel facteur physico-chimique. Ce qui nous intéresse, et c'est là, croyons-nous, le point de vue vraiment pratique, c'est de savoir si cette condition ou ce facteur peuvent intervenir *par eux-mêmes* dans la lutte contre la maladie, quel est le sens de cette intervention : augmentation ou affaiblissement de la défense organique, et si des données utiles peuvent être tirées de ces notions.

(1) Nous aborderons ultérieurement la question du diabète et de la tuberculose (voir page).

Nous divisons notre exposé en deux sous-chapitres :

I. — FACTEURS ORGANIQUES GÉNÉRAUX.

II. — FACTEURS PHYSIOLOGIQUES LOCAUX.

En raison de leur importance, il nous a paru légitime, en effet, d'individualiser des facteurs locaux, c'est-à-dire *pulmonaires*.

1. — Facteurs organiques généraux

Nous discuterons successivement :

- 1° L'influence de l'hérédité.
- 2° L'influence de la constitution, du tempérament et de la nutrition générale.
- 3° L'influence de l'âge et du sexe.
- 4° Le taux des oxydations et le métabolisme basal.
- 5° La déminéralisation globale et la décalcification.
- 6° Le facteur digestif.
- 7° Le facteur endocrinien.
- 8° L'influence de la menstruation et de la grossesse.
- 9° Le déséquilibre vago-sympathique.
- 10° Le facteur leucocytaire.

1. *L'influence de l'hérédité*

Elle peut se manifester sous deux formes : hérédité dystrophiante et hérédité de prédisposition proprement dite.

HÉRÉDITÉ TUBERCULEUSE DYSTROPHIANTE. — Un certain nombre d'auteurs, avec Landouzy (1) au premier rang, croient à l'hérédité de terrain et appuient leur opinion sur les troubles dystrophiques (rétrécissement mitral, malformations des membres, etc...) qu'ils disent avoir observés chez les fœtus et chez les nou-

veaux-nés issus de mère tuberculeuse. Plus récemment, Malherbe et Fortineau (2), concluent à la fréquence des stigmates d'hérédodystrophie chez les enfants de tuberculeux et se demandent s'il n'y aurait pas lieu de faire une part plus large à l'influence dystrophifiante de la tuberculose héréditaire dans l'espèce humaine. La débilité congénitale des enfants de tuberculeux, admise par Landouzy et Barbier, a été soutenue de nouveau par H. Vignes.

Couvelaire note que les enfants de tuberculeux, séparés de leurs parents, présentent une mortalité forte de 30 % pendant le premier mois. Selon certaines statistiques et, notamment, celles de Grunberg, les avortements, la mortinatalité et la mort précoce seraient beaucoup plus fréquents dans les familles de tuberculeux. Landouzy, Barbier et, plus récemment, H. Vignes, reconnaissent la débilité congénitale des enfants de phtisiques.

Carrière (3) a trouvé chez les cobayes tuberculeux des portées comprenant un nombre plus petit de jeunes que chez les animaux sains ; les petits meurent rapidement de cachexie. Là encore, l'hérédotuberculose ne semble-t-elle pas en cause ?

Actuellement, la majorité des cliniciens sont d'un avis tout opposé et se rallient à l'opinion de L. Bernard et Debré (4). Pour ces auteurs, la croissance des rejetons de tuberculeux est normale dans 70 % des cas ; d'autre part, sur 300 nourrissons à hérédité tuberculeuse examinés par eux, 4 seulement présentaient des tares congénitales. Après Comby, avec L. Bernard et Laplane, Debré et Lelong (5) se sont élevés

contre le fatalisme de l'hérédité de terrain et soutiennent que les enfants de tuberculeux sont aussi beaux et aussi forts que les enfants de non-tuberculeux, à condition d'être séparés des parents; l'enfant issu d'une mère tuberculeuse naît avec un poids normal et un bon état général; et les tares, les malformations congénitales, contrairement à ce qui se passe pour les hérédos-syphilitiques, sont d'une extrême rareté; l'enfant séparé de ses parents tuberculeux se comportera dans la suite comme un enfant né de parents normaux.

HÉRÉDITÉ DE PRÉDISPOSITION. — L'enfant issu de parents tuberculeux, et non contaminé, est-il plus facilement tuberculisable? Nombreux sont les cliniciens qui ont répondu par l'affirmative; leur thèse est exprimée par le célèbre aphorisme de Peter: On ne naît pas tuberculeux, mais tuberculisable. Bouchardat, Bouchard, Koch, S. Arloing, Wolf (6), etc., tout en reconnaissant que la tuberculose des parents ne se transmet pas directement, admettent qu'elle provoque une prédisposition à contracter la maladie, que l'enfant hérite d'aptitude morbide à la phtisie. Piéry (7), au cours d'une importante étude consacrée à l'hérédité de la tuberculose, reconnaît l'influence des ascendants tuberculeux.

Certains *faits cliniques* rappelés récemment par Philibert (8) sont d'ailleurs invoqués en faveur de l'hérédité de prédisposition: localisation héréditaire de la tuberculose sur les mêmes organes (loi de l'hérédité du *locus minoris resistentiæ* de Turban) — similitude héréditaire de forme clinique — appari-

tion des lésions tuberculeuses au même âge (loi de l'hérédité du même âge, de Brehmer). Il s'en faut cependant que ces faits soient fréquents et ils ne légitiment nullement le terme de loi qui leur a été appliqué. D'autres faits cliniques ont été invoqués : ne voit-on pas certaines tares des parents : alcoolisme, syphilis, par exemple, favoriser le développement de la tuberculose chez les descendants ? Pourquoi n'en serait-il pas de même de la tuberculose ?

Certaines *données expérimentales* ont aussi servi d'arguments : Wright et Lewis (9) étudiant les facteurs de résistance des cobayes à la tuberculose, spécialement en ce qui concerne la consanguinité et l'hérédité, évaluent à 30 % l'influence héréditaire et à 10 % l'influence favorable de l'âge, du poids, de la vigueur ; leurs expériences ont porté sur 30.000 animaux.

D'autres auteurs, avec Calmette, L. Bernard, Debré, Lelong, n'admettent pas l'hérédité de prédisposition. D'après Lelong (10), la théorie de l'hérédité de terrain n'est fondée que sur des impressions, derrière lesquelles on ne peut déceler aucune preuve scientifique ; la contagion post-natale rend compte de la presque totalité des observations. L'enfant se développe comme un enfant sain ; placé dans les mêmes conditions de milieu, sa résistance est normale ; préservé de la contagion post-natale, il ne devient pas tuberculeux ; sa cuti-réaction reste indéfiniment négative ; à l'égard de la tuberculose acquise il ne semble pas présenter de réceptivité anormale ; également rien ne prouve qu'il ait reçu une immunité de ses parents comme certains l'ont prétendu.

2. *L'influence de la constitution, du tempérament et de la nutrition générale*

I. — Le problème de la CONSTITUTION GÉNÉRALE ET DU TEMPÉRAMENT dans ses rapports avec la tuberculose a été très en honneur en Allemagne et a suscité des études nombreuses et, pour la plupart, confuses. Rokitansky, Ribbert, Bartel (11), Bauer (12), etc..., soutiennent la doctrine de la *prédisposition* à la tuberculose par « constitution spéciale ». Bartel incrimine l'hypoplasie de différents organes; Bauer, leur méiopraxie fonctionnelle. Rokitansky (13) est le parrain de la théorie de « l'asthénie générale » prédisposant à la tuberculose. Stiller (14) définit « l'asthénie générale », « *asthenia universalis* », comme une maladie constitutionnelle dont les attributs sont : troubles sévères de la nutrition sans cause suffisante, entéropose, dyspepsie nerveuse, atonie gastro-intestinale, neurasthénie et flaccidité de tous les tissus ; l'habitus phtisique n'est pas autre chose que l'habitus asthénique, lequel prédispose à la tuberculose.

Certains attributs ont été considérés comme caractéristiques d'une prédisposition à la phtisie. Tel le facies hippocratique, décrit par Arétée et dont Bezançon et Philibert (15) ont discuté récemment la valeur au point de vue du terrain. Landouzy, qui a toujours défendu la thèse des prédispositions innées ou acquises en matière de contagion tuberculeuse, prétendait reconnaître les candidats à la tuberculose à certains indices humoraux ou tissulaires, à certains

états organiques et fonctionnels qui signaient la facilité relativement plus grande des humeurs de ces sujets à cultiver le bacille de Koch ; il insistait sur la fréquence et la gravité de la tuberculose chez les sujets présentant une taille excessive (peupliers) ou offrant le type « vénitien » ; on sait que selon lui, la pigmentation rousse (*vir rufus*), blonde ou claire, et l'albinisme, marquaient une prédisposition de certains individus, fait d'ailleurs vérifié par Calmette et Guérin, chez les animaux.

Il est évident que beaucoup d'auteurs étrangers ont exagéré l'influence de la constitution et du tempérament. Certes, les faits individuels mis en lumière par les cliniciens, avec Landouzy à leur tête, sont justes, mais on ne saurait les généraliser et établir sur eux une relation constante. D'autre part, qui peut affirmer que tel habitus, telle mauvaise constitution, considérés comme prédisposant à la tuberculose, ne sont pas le fait même de l'infection tuberculeuse et ont bien une influence directe sur son développement ?

Nous n'avons parlé que de la prédisposition. A un point de vue opposé, la pathologie peut fournir certains exemples d'*antagonisme relatif* entre certains états et la tuberculose. Non pas que ces états empêchent leur porteur de devenir tuberculeux ; mais tout se passe comme si, du fait de leur coexistence, le terrain devenait moins propice à l'évolution de la tuberculose. Est-il besoin de rappeler que les états de sclérose impriment volontiers à la tuberculose une évolution fibreuse, qu'il en est de même des états ame-

nant de l'hypertension artérielle, que la syphilis agit souvent pareillement.

La question de *l'arthritisme* occupe ici une place à part, par suite de l'importance qui lui a été donnée pendant longtemps. Certes, elle a perdu une grande partie de son intérêt ; une étude critique du terrain en tuberculose ne peut pourtant la passer sous silence. On sait que depuis Morton, Pidoux, Peter, les classiques admettaient un antagonisme entre le terrain arthritique et le terrain tuberculeux, le premier étant caractérisé, selon Bouchard, par un ralentissement des échanges organiques et le second, par une augmentation de ceux-ci. *Aucun fait scientifique n'est venu étayer cette conception biochimique de Bouchard qui est devenue caduque.*

Il n'en reste pas moins vrai que la systématisation *clinique* de Bouchard persiste ; quelque pudeur que l'on ait aujourd'hui à prononcer dans un milieu médical le terme d'arthritisme, on doit reconnaître qu'il groupe toujours un ensemble d'états liés par une aptitude réactionnelle commune ; et l'étiquette d'arthritisme n'a pas été remplacée par une meilleure, que nous sachions. Laissons donc le côté pathogénique et ne considérons que le côté clinique ; où en est aujourd'hui la question ?

Certains ont soutenu la thèse opposée à celle de Bouchard, c'est-à-dire la prédisposition à la tuberculose par l'arthritisme. C'est ainsi que Carton (16) a récemment consacré un livre à « *La tuberculose par arthritisme* » ; convaincu qu'en tuberculose, le terrain est l'élément principal, il cherche les causes des

défaillances organiques et les trouve surtout dans les erreurs alimentaires; pour lui, l'arthritisme est le fait d'une alimentation anormale et de fatigue hépatique; loin d'être une cause empêchante, il reste la cause la plus fréquente de prédisposition à la tuberculose. Certes, une pareille conception est juste, en ce sens qu'elle reconnaît l'influence sur le développement de la tuberculose des troubles digestifs, de la mauvaise alimentation et de l'insuffisance hépatique. Mais l'auteur sort du domaine des faits établis en prétendant que l'acidification humorale propre à l'arthritisme constitue une cause foncièrement prédisposante à la tuberculose. L'arthritisme provoque-t-il une acidification humorale ?

On sait, d'autre part, que certains cliniciens, Bertier, notamment, à la suite des travaux de L. Bernard et de A. Poncet, admettent que la diathèse arthritique est souvent acquise et qu'elle est due à une infection, la tuberculose étant en cause dans la majorité des cas; ainsi s'expliquerait, par une vaccination par atteinte bacillaire bénigne antérieure, l'immunité relative mais indéniable dont jouissent les arthritiques.

En réalité, s'il faut en croire Robin (17), cette question des rapports de la tuberculose avec l'arthritisme a été surtout obscurcie par les opinions extrêmes de ceux qui défendent soit l'idée de l'antagonisme total, soit l'idée de la prédisposition, et de ceux qui considèrent que les manifestations imputées à l'arthritisme sont l'aboutissant de toxi-infections, dont la tu-

berculose. Il faut revenir à la conception de l'antagonisme relatif de Pidoux ; *l'arthritisme ne constitue pas une immunité* ; Pidoux avait décrit un type de phtisique arthritique ; il admettait donc que l'arthritique puisse devenir tuberculeux ; mais il reconnaissait à cette phtisie des *caractères évolutifs particuliers*. « Je ne pense pas, disait Robin, qu'on ait vu beaucoup de cas de tuberculose chez des gouteux florides ni de goutte chez des tuberculeux ulcéro-caséeux. Mais le gouteux chronique et épuisé peut finir par la tuberculose et celle-ci n'est pas rare non plus chez les arthritiques dégénérés. L'arthritique, même franc, peut se contagionner..., mais s'il a gardé les stigmates de son terrain, la tuberculose évoluera lentement et sera d'une bénignité relative..., il y a entre les deux affections non pas antagonisme d'infection, mais bien antagonisme d'évolution. »

*
* *

Quoi qu'il en soit, le développement de la tuberculose est loin d'être toujours lié à la constitution ou au tempérament. Aucune donnée pratique n'a pu être tirée des notions précédentes, auxquelles on attache aujourd'hui de moins en moins d'importance. Burnand (18) a écrit très justement à ce propos : « *La résistance d'un sujet à l'égard de l'infection tuberculeuse, ne paraît pas être essentiellement fonction de sa constitution générale, de sa bonne santé habituelle, de sa force. Ce ne sont nullement les sujets*

chétifs ou débiles qui deviennent le plus aisément les victimes du virus tuberculeux. On voit des individus constitutionnellement robustes, contracter la tuberculose.... Deviennent tuberculeux les petits aussi bien que les grands, les gras comme les maigres, les thorax larges et mobiles comme les thorax efflanqués, les tempéraments sanguins comme les complexions anémiques. » On l'a dit depuis longtemps : ce n'est pas avec ses muscles et sa graisse que l'organisme se défend contre les infections.

*
* *

II. — L'influence de la NUTRITION GÉNÉRALE, a été invoquée il y a longtemps déjà. Pour les anciens auteurs, la tuberculose, maladie de misère, était liée à un trouble général de la nutrition ; une bonne nutrition, telle était pour eux le meilleur agent de résistance à la tuberculose. Les lignes suivantes, empruntées à Chiaï (19), témoignent de cette préoccupation et paraissent judicieuses :— « Nous sommes, par notre *nutrition normale*, les meilleurs agents antibacillaires ; la médecine a moins à prendre pour objectif la mort du bacille que la transformation nutritive de l'organisme... Si le bacille ne provoque par la tuberculose à tout coup, c'est que l'organisme lui oppose un chimisme spécial... Si dans les recherches sur la nutrition des tuberculeux nous n'imitons pas les physiciens et les chimistes, nos découvertes ne seront que confusion et embarras. »

Pour certains auteurs, le terrain serait lié à une débilité générale, résultant de toutes les mauvaises conditions de la vie : fatigue, alimentation défectueuse, privation d'air et de lumière.

Ces considérations sont intéressantes en ce sens qu'elles manifestent une préoccupation : celle de maintenir, de fortifier ou de rétablir le fonctionnement normal de tous les organes auquel est liée la résistance à la tuberculose. Sans doute sont-elles *bien vagues dans leur généralité* ; mais n'est-il pas frappant que ces notions soient en accord avec les constatations empiriques de la pratique médicale ; celle-ci ne montre-t-elle pas que l'éclosion de la tuberculose coïncide avec un fléchissement de l'état général, que l'amélioration de la maladie va de pair avec le rétablissement de la nutrition normale et que nos principaux procédés thérapeutiques : repos, bon air, bonne alimentation, s'adressent non pas au bacille, mais directement à l'état général, à la nutrition dans son ensemble.

Plus récemment, on a abordé d'une façon moins vague, plus scientifique et plus précise, l'influence de la nutrition et de ses troubles sur la tuberculose. Nous citerons à ce point de vue, les travaux relatifs à l'influence des régimes alimentaires, *régimes carencés* notamment, travaux poursuivis depuis plusieurs années par le Professeur Mouriquand (20) et ses collaborateurs, Rochaix, P. Michel, Bertoye, Leulier, Dosdat. Ces recherches présentent déjà un labeur

considérable. La conclusion pratique de la thèse (1) de Dosdat (21) sur « *Carence alimentaire et Tuberculose* », « c'est que le facteur qualité a une importance capitale dans la prophylaxie et le traitement de la tuberculose. A côté des calories nécessaires, toutes les substances minimales indispensables (vitamines, micrines) doivent être introduites dans tout régime alimentaire pour assurer en qualité un équilibre parfait de la nutrition. Chez le tuberculeux, l'alimentation doit être abondante et très variée. » Dernièrement, Bertoye (22) écrivait : « Il ne semble pas que le régime, et en particulier la carence, influe directement sur la lésion anatomique de la tuberculose... Mais il est indéniable qu'ils influent sur l'évolution clinique de celle-ci. L'alimentation est un puissant modificateur du terrain sur lequel évolue la tuberculose. La notion de l'équilibre du régime nous paraît la plus importante. Un régime mal équilibré, le fût-il par le manque de la substance la plus minime, détruit la résistance de l'organisme. »

La question continue à être étudiée méthodiquement par le Professeur Mouriquand et son école ; on voit dans tous les travaux déjà parus la préoccupation de donner un sens défini à l'influence incontestable des régimes alimentaires sur l'évolution de la tuberculose.

(1) Nous renvoyons à la thèse de Dosdat pour la bibliographie de la question. Nous n'indiquerons à la fin de cet ouvrage que les principaux travaux lyonnais.

3 *L'influence de l'âge et du sexe*

Quoiqu'il n'y ait pas véritablement une question d'âge dans la tuberculose, on ne peut nier que l'âge intervienne pour une part dans le déterminisme des formes cliniques. « Montrer l'influence de l'âge sur la tuberculose pulmonaire, c'est indiquer la place du facteur terrain dans la tuberculose », écrit Sergent (23). Comme cet auteur l'a montré, cette influence de l'âge se manifeste par des recrudescences de la morbidité et de la mortalité par tuberculose aux principales étapes de la vie, et plus encore par des différences dans les formes anatomo-cliniques aux différents âges : formes ganglionnaires et séreuses de l'enfant, formes torpides du vieillard, etc... Pour expliquer cette influence, on peut invoquer les conditions humorales de terrain, les états endocriniens et les circonstances occasionnelles propres à chaque âge : métabolisme très augmenté de l'enfant, suractivité thyroïdienne de la femme aux différentes phases de sa vie génitale, etc...

Ce sont précisément ces divers facteurs physiologiques que nous allons passer en revue.

Des considérations analogues s'appliquent à l'influence du sexe. « Rien ne montre mieux le rôle du terrain que l'importance du sexe dans le développement de la tuberculose ; la gravité de la tuberculose se calque sur les diverses étapes de la vie génitale de la femme : puberté, grossesse, accouchement, ménopause même » (Bezançon et Philibert, 24),

4. *Le taux des oxydations ; le métabolisme basal au cours de la tuberculose*

Les anciens cliniciens voyaient dans la phtisie une maladie par auto-oxydation, une consommation (1). Cette notion très ancienne n'était à vrai dire basée que sur des impressions.

C'est Robin (25), le premier, qui, avec Binet (26), l'a abordée expérimentalement ; il s'est montré le défenseur convaincu de *l'augmentation des échanges respiratoires dans la tuberculose* ; pour lui, cette modification bouleverse toutes les idées courantes, le phtisique passant pour respirer moins qu'un homme sain. A toutes les périodes de la tuberculose, même à la phase initiale, alors que les signes physiques sont nuls ou presque, l'élévation des échanges respiratoires est constante. Parmi les descendants des tuberculeux, seuls sont prédisposés ceux dont les échanges sont exagérés. On est ainsi ramené à la conception hippocratique : « La phtisie est une consommation ». C'est la consommation traduite par les échanges exagérés. Robin et Binet réfutent d'avance une objection possible : l'exagération des échanges respiratoires n'est pas, disent-ils, un acte de défense de l'organisme ; ce n'est pas non plus une manifestation de l'attaque bacillaire, puisqu'elle existe avant l'invasion du bacille chez les trois quarts environ des descendants

(1) Le terme anglais « consumption » a la signification de phtisie.

des tuberculeux. Au contraire, dans les états antagonistes de la phtisie, comme l'arthritisme, les échanges respiratoires sont au-dessous de la normale. Parfois, pourtant, les arthritiques deviennent tuberculeux, mais lorsqu'ils conservent les caractères arthritiques de leurs échanges, ils guérissent dans la proportion de 90 %. L'exagération de ces échanges constitue donc une des conditions du terrain tuberculisable, un état constitutionnel propre aux candidats à la tuberculose, et montre que la phtisie relève d'une vitalité exagérée jusqu'à l'auto-consomption, et non d'une vitalité amoindrie ; les conditions que l'on sait depuis longtemps ouvrir la porte à la tuberculose agissent toutes en provoquant une augmentation des échanges.

La prophylaxie et le traitement de la tuberculose par la modification de son terrain doivent faire état de cette consommation et utiliser, non les toniques et les stimulants, mais des agents antidépenseurs, qui restreignent la consommation et la fixation d'oxygène par les tissus.

Cette conception a été admise par beaucoup d'auteurs. C'est ainsi que, pour Lucet (27), l'excitation catalytique, c'est-à-dire l'incitation à la destruction qui dépend de la surface du corps, est supérieure à la normale dans 70 % des cas à la première période de la maladie ; aux périodes suivantes, elle dépasse aussi la normale dans tous les cas observés.

Récemment encore, Moureu et Dufraisse (28), à propos d'une communication sur l'auto-oxydation et les anti-oxygènes, admettent que la forme pulmonaire

de la tuberculose touche de près aux processus d'oxydation de l'organisme et se demandent si les produits phénoliques (créosote, gaïacol et dérivés), dont on connaît l'action favorable dans la tuberculose, n'agissent pas en tempérant l'hyperactivité respiratoire.

L'opinion de Robin fut cependant loin d'être admise sans conteste ; en 1905 déjà, Cheinisse (29) faisait remarquer qu'elle était contredite par Charrin et Tissot, Kuss, Arloing et Laulanié, Laffont. Pour Charrin et Tissot (30) notamment, les combustions conservent leur valeur normale au début de la tuberculose pulmonaire et au cours de la tuberculose confirmée ; la nature des combustions organiques ne peut en aucun cas servir au diagnostic précoce de la tuberculose. Staehlin (31) concluait de ses expériences, en 1908, que les oxydations n'étaient pas augmentées dans la tuberculose.

Ultérieurement, la notion de MÉTABOLISME BASAL fut appliquée à l'étude des échanges chez les tuberculeux. Barbour (32) observa, dans trois cas, que le M. B. n'était supérieur que de 3 à 4 % à la normale. Mc Cann et Barr (33) trouvèrent le quotient respiratoire normal, résultat confirmé par Grafe (34) ; pour eux, il est évident que les lésions tuberculeuses *afébriles* ont très peu d'effet sur le M. B. ; dans ces conditions, le M. B. est normal ou très légèrement supérieur à la normale ; ainsi, chez 10 malades, le M. B. ne s'écartait du taux normal que de 3 à 15 % (ce qui est insignifiant, si l'on admet que l'approximation de la méthode est de 10 %). Par contre, chez les tuberculeux *fébriles*, le M. B. est nette-

ment augmenté ; avec une température rectale de 40°, le M. B. peut être supérieur de 30 % à la normale. Enfin, il faut se rappeler que l'amaigrissement amène une réduction de la surface corporelle, réduction qui peut intervenir dans l'augmentation du M. B.

Mc Brayer (35) a observé que dans un tiers environ des cas de tuberculose pulmonaire chronique, le taux du M. B. est augmenté de 10 %, parallèlement à l'augmentation de la glycémie.

Récemment, Fontan (36) montrait que chez le cobaye tuberculisé, le coefficient respiratoire restait sensiblement normal pendant une première période, la plus longue ; dans une deuxième période terminale, le coefficient respiratoire s'élève au contraire notablement ; peut-être, doit-on trouver dans cette dualité d'évolution l'explication des résultats opposés obtenus antérieurement.

Pour F. Suau (37), le taux du M. B. des tuberculeux est en général élevé et instable, en dehors de toute élévation thermique, et cela indépendamment de l'étendue des lésions ; de même, un M. B. supérieur à la normale est souvent en relation avec une tuberculose grave, et il permet, comme dans la maladie de Basedow, de mesurer en quelque sorte l'intensité de l'affection.

Wells (38) conclut de ses recherches : le M. B. est *normal dans la tuberculose sans fièvre* ; s'il est calculé d'après la surface corporelle actuelle du malade, il est un peu augmenté ; mais s'il est rapporté à la surface du corps du même individu

avant l'amaigrissement causé par la maladie, il apparaît normal ou inférieur ; c'est-à-dire que la production de chaleur du tuberculeux apyrétique est environ la même que celle du sujet normal ; mais lorsque le malade s'amaigrit, la production de chaleur ne s'abaisse pas toujours proportionnellement à la diminution de la surface corporelle. Dans les autres maladies, l'augmentation de la température accroît la production de la chaleur ; dans la tuberculose pulmonaire grave, le M. B. est augmenté de 20 à 40 %, et même de 50 à 75 %, si la fièvre est élevée. Le quotient respiratoire est ordinairement voisin de la normale, ce qui indique qu'il n'y a pas de changement notable dans la proportion de la combustion des substances azotées et non azotées dans la tuberculose.

Nous-même, avec notre ami Ceccaldi, avons recherché le M. B. au cours de la tuberculose. Nos résultats concordent avec ceux de Mc Cann et Barr et ceux de Wells. Pour notre part, nous ne pensons pas que le calcul du M. B. chez les tuberculeux comporte un grand intérêt pratique.

D'autres auteurs ont tenté d'aborder l'étude du *métabolisme protéique* chez les tuberculeux par l'analyse de l'urée et de l'azote urinaires ; des recherches innombrables (Arloing, Dumarest et Maignon (39), H. Labbé et Vitry (40), etc...), souvent contradictoires, ne permettent encore aucune donnée définitive.

En 1924, Monceaux (41) émettait des conclusions diamétralement opposées à celles de Robin ; au

cours de ses analyses sur le métabolisme protéique dans la tuberculose, il trouve le rapport azoturique diminué, l'ammoniurie et l'amino-acidurie augmentées, la cystinurie fréquente ; il affirme que le tuberculeux a une nutrition ralentie et que par insuffisance de ses oxydations il n'est plus capable d'utiliser les produits azotés fournis par la digestion. Les arguments puisés par l'auteur dans la seule analyse des urines témoignent d'une insuffisance hépatique, fait incontestable, mais n'impliquent pas nécessairement qu'un ralentissement général de la nutrition soit le stigmate du terrain favorable à l'évolution tuberculeuse. A ce point de vue, les conclusions de Monceaux n'emportent pas plus la conviction que les conclusions diamétralement opposées de Robin, tirées de l'analyse des échanges respiratoires.

Trop de facteurs s'enchevêtrent dans une maladie comme la tuberculose (fièvre, troubles digestifs, etc...) pour nous permettre de trouver dans des analyses de gaz respiratoires ou d'urine *la formule schématique et générale d'un métabolisme caractéristique de la tuberculose* ; et ce qui le montre, ce sont les théories contradictoires émises sur le sujet. Pour notre part, nous faisons intervenir dans le développement de la tuberculose un trouble du métabolisme des graisses par insuffisance pulmonaire, hépatique et lipoïdique ; nous sommes donc beaucoup plus près de la thèse de Monceaux que de celle de Robin. Alors que celle-ci nous paraît caduque, nous pensons que celle-là possède en sa faveur de sérieuses présomptions dans le trouble du métabolisme des albuminoïdes et des graisses. Pourtant, nous ne nous croyons pas autori-

sé à déduire des données en notre possession une théorie générale sur le terrain de prédisposition à la tuberculose et à formuler comme Monceaux des indications thérapeutiques, telles que l'opothérapie thyroïdienne, qui heurtent l'enseignement de la clinique.

Plusieurs auteurs étrangers : Klemperer et Cornet (42), Wells, etc..., admettent une destruction des protéines tissulaires d'origine toxique ; dans les cas de tuberculose fébrile, il y a perte azotée nette, augmentation réelle de la désintégration tissulaire. Ce trouble du métabolisme serait attribuable à la tuberculose elle-même, car la réaction consécutive à l'injection de tuberculine peut produire les mêmes effets ; les poisons tuberculeux agiraient en augmentant la destruction des tissus et en gênant leur régénération.

Etat actuel de la question et données pratiques. — On voit que l'accord définitif n'est pas encore fait sur ce sujet si important pour la thérapeutique de la maladie ; *on n'a pas encore mis en évidence un métabolisme caractéristique de la prédisposition à la tuberculose* ; la cause en est surtout dans la complexité de l'affection qu'est la tuberculose pulmonaire, complexité évidente lorsque l'on songe à la diversité des formes anatomo-cliniques et des complications : fièvre, troubles digestifs et endocriniens, insuffisance cardiaque, hémorragies, altérations rénales, autant de facteurs dont la résultante échappe encore à nos moyens d'analyse.

Le trouble de la combustion des graisses nous paraît cependant occuper une place spéciale en tuber-

culose et nous montrerons l'importance de cette notion à la fin de ce travail.

L'opinion de Wells : *Métabolisme basal normal dans la tuberculose sans fièvre*, paraît la plus conforme à la vérité. Les conclusions de Robin n'ont reçu aucune confirmation récente ; *les expérimentateurs n'ont pas retrouvé l'augmentation des échanges organiques au tout premier stade de la maladie ; rien, actuellement, ne permet d'en faire un stigmate constant du terrain prédisposé à la tuberculose. Il n'en reste pas moins vrai que l'observation clinique, précédée d'une croyance séculaire, montre que les facteurs d'augmentation des dépenses organiques : surmenage, allaitement, hyperthyroïdie, médication martiale intempestive, etc..., facilitent les poussées évolutives.*

On peut donc retenir quelques *données thérapeutiques et diététiques* : éviter de donner aux sujets déjà prédisposés des agents capables d'augmenter leurs dépenses organiques : opothérapie thyroïdienne, fer, manganèse. Au point de vue diététique, les travaux américains, notamment ceux de Mc Cann (43), ont établi que l'action dynamique spécifique des albuminoïdes augmentait le travail pulmonaire et que, par suite, dans les cas évolutifs, il était désirable de ne pas trop dépasser la ration azotée nécessaire aux besoins actuels ; une quantité modérée d'albuminoïdes (60 à 90 grammes par jour), avec des graisses ne dépassant pas la capacité digestive et des hydrates de carbone en quantité suffisante, pour donner au régime total une valeur de 2.500 à 3.000 calories, tel

est le régime qui provoque le moindre fonctionnement des poumons lésés.

5. *La déminéralisation globale et la décalcification*

a) *L'opinion classique en France.*— Pour Robin (25), la *déminéralisation organique globale* est la deuxième grande condition du terrain dans la tuberculose; elle est due à une accélération des échanges nutritifs; elle s'associe à cette dernière, pour préparer le terrain à l'invasion bacillaire et pour amener la consommation. Le coefficient de déminéralisation (1) est très exagéré, le tuberculeux est hypochloruré, il est en état de misère minérale.

Gaube (44) est du même avis.

D'autres auteurs ont spécifié que la misère minérale portait sur les *sels de calcium*; cette théorie de la décalcification a eu pour promoteurs Ferrier (45) et Sergent, dont les arguments anatomo-pathologiques, cliniques et thérapeutiques sont classiques. On connaît aussi la phosphaturie pré-tuberculeuse de J. Teissier et les expériences de Teissier, Sarvonat et Rebattu (46 et 47) sur les animaux rendus artificiellement tuberculeux (perte du squelette en calcium et en anhydride phosphorique).

La sanction thérapeutique s'imposait : recalcifier les prédisposés et les tuberculeux avérés, et leur interdire tous les corps susceptibles d'être des décalci-

(1) Pour Robin le coefficient de déminéralisation est constitué par le rapport des matériaux inorganiques aux matériaux solides dissous dans l'urine.

fiants (régime de Ferrier), préceptes devenus classiques en France. En outre, certains auteurs, Coutière (48) notamment, ont préconisé ardemment les inhalations de poudre calcique.

Récemment, Manoussakis (49) a repris expérimentalement, par la méthode des bilans, l'étude des échanges calciques chez les tuberculeux ; il est arrivé aux conclusions suivantes : « La tuberculose trouble profondément les échanges calciques du début à la fin de son évolution... La décalcification de l'organisme apparaît, dans certains cas, comme l'élément primordial à relever à l'origine des manifestations tuberculeuses... La richesse calcique de l'organisme est une condition défavorable à la tuberculisation, le calcium jouant un rôle important dans l'immunité contre la tuberculose et dans la guérison des lésions tuberculeuses. »

b) *Critiques.* — Il faut reconnaître que les voix précédentes, malgré leur éloquence, ont trouvé peu d'échos à l'étranger, sinon pour susciter des expériences contradictoires et des critiques ; celles-ci ont été nombreuses :

1° Elles ont d'abord porté sur la *méthode d'analyse*, analyse qui, dans la plupart des travaux, (ceux de Manoussakis et quelques autres exceptés) n'avait été faite que sur l'urine, sans tenir compte ni de l'absorption par l'intestin ni de l'excrétion par les fèces, celle-ci pouvant être, dans le cas du calcium bien supérieure à l'excrétion par l'urine. En tenant compte de ces notions, plusieurs auteurs, Mayer (50),

Ott (51), etc..., ne trouvèrent aucun déficit en calcium, en anhydride phosphorique, en magnésium, mais établirent que les proportions de chaux urinaire et fécale étaient modifiées, les tuberculeux pouvant éliminer par les urines une quantité de chaux voisine de 40 % de la chaux totale, au lieu de 30 %, taux normal maximum, la compensation étant réalisée par une diminution du calcium fécal. De même, Labbé et Galippe (52), étudiant l'excrétion totale, urinaire et fécale, de malades soumis à un régime fixe, trouvèrent peu de différence entre 5 sujets normaux et 20 tuberculeux.

2° Par ailleurs, la *phosphaturie* du début de la tuberculose peut trouver une explication dans ce fait qu'elle est souvent concomitante de l'hyperchlorhydrie (fausse phosphaturie).

3° La *calcification des tubercules* dans les lésions cicatricielles est un des principaux arguments de la théorie de la recalcification ; mais sa valeur est très discutable, car les sels de calcium se déposent dans les tubercules selon la loi générale qui veut que les *tissus nécrosés*, de même que les corps étrangers non résorbables, soient imprégnés de sels de chaux ; ce fait est établi par de nombreuses expériences, et notamment par celles de Maver et Wells (53) et de Caldwell (54).

D'autre part, rien ne prouve que la calcification précède et favorise la cicatrisation des lésions au lieu de lui succéder. Pour de Witt (55), le fait que les dépôts calciques au niveau des lésions tuberculeuses

arrêteraient la progression de ces lésions n'est nullement évident ; il est plus probable que, chez l'homme, la calcification est consécutive à la guérison des lésions tuberculeuses. Dans la *tuberculose bovine* au début, la présence de grandes quantité de calcium au niveau des lésions ne paraît pas empêcher le progrès de la maladie ; elle n'est pas un signe de guérison et n'est peut-être même pas un effort de défense (Piettre, 56). D'ailleurs, le tissu osseux n'offre pas de résistance spéciale à l'infection tuberculeuse.

4° La résistance à la tuberculose des individus qui respirent des poussières de chaux (chaufourniers) est classique, mais on ignore, remarque Wells, si les sels de chaux inhalés agissent simplement mécaniquement pour stimuler la sclérose ou s'ils se déposent dans les tubercules pour une action spécifique.

5° Quant à la *carie dentaire* des tuberculeux, un des principaux arguments de P. Ferrier, elle est mise en doute, elle aussi : Kienhnle (57) n'a pu confirmer sa plus grande fréquence chez les tuberculeux. Lemoine, puis J.-P. Ferrier, concluent, dans leur thèse, que le tuberculeux n'a pas de plus mauvaises dents que les gens du même milieu que lui. Au Congrès de Stomatologie de 1925, J. Tellier, Romey et Beyssac (58) consacraient d'intéressantes remarques aux « Dents des tuberculeux » ; ils gardent *l'impression* clinique que « les caries sont plus fréquentes chez les tuberculeux que chez les non-tuberculeux » ; mais, écrivent-ils, « nous arrivons à ces résultats paradoxaux que les dents de sujets tuberculeux seraient plus riches (?)

en matières minérales que les dents des sujets sains. Malgré cette teneur élevée en matière minérale, elles présentent nettement une diminution de densité. »

c) *Données expérimentales récentes.* — Enfin, de récents travaux sont venus répondre aux questions suivantes :

1° *Les tissus tuberculeux sont-ils décalcifiés ?* On le croit assez couramment ; pourtant, Barkus (59), par des dosages très précis, n'a jamais pu constater ni perte de calcium dans les tissus d'individus tuberculeux, ni augmentation dans les cas de guérison, ni fixation au cours de nombreux essais thérapeutiques. De même, les analyses de tissus faites par Steinitz et Weigert (60) n'ont jamais montré de déficit minéral. Enfin, Maver et Wells (61) ont même constaté une augmentation du calcium dans les tissus tuberculeux chez le cobaye.

2° *Le sang des tuberculeux manque-t-il de calcium ?* Wells répond par la négative ; nous n'avons aucun chiffre digne de foi donné par les méthodes modernes et montrant un déficit du sang en calcium au cours de la tuberculose pulmonaire. Pour Halverson (62), au début de la tuberculose, le taux du calcium dans le sérum est normal et presque constant ; à un stade avancé, il y a de plus grandes variations, mais jamais très marquées. Pour Matz (63), il y a très peu de variations du calcium sanguin au différents stades de la tuberculose. Looft (64) a trouvé que, dans les formes brusques ou de moyenne gravité, le taux du calcium sérique était plutôt augmenté ; dans les

formes graves, il était normal. C'est aussi l'avis de Howe et Medlar (65) ; pour eux, il n'y a aucune évidence d'un métabolisme anormal du calcium (et du phosphore) chez les tuberculeux. Il n'existe donc pas d'appauvrissement du sang en calcium. Sergent et Binet (66), en 1924, reconnaissent d'ailleurs que le dosage de la chaux en circulation dans le sang ne peut suffire à juger de la tendance à la recalcification ou à la décalcification.

3° *L'administration des sels de calcium augmente-t-elle la teneur en calcium du sang et des tissus ?* Denis et Minot (67), ayant administré 6 grammes de lactate de calcium pendant 6 à 10 jours à des sujets normaux, ne trouvèrent aucune augmentation de calcium dans le sang. Heubner et Rona (68) montrèrent que des injections sous-cutanées de CaCl_2 à la dose de 0 gr. 25 par kilo, déterminaient chez le chat une augmentation d'environ 40 % de la calcémie, disparaissant en 5 à 6 heures ; après injections intra-veineuses de fortes quantités, le taux normal se rétablissait en deux heures environ, donc très rapidement. Maver et Wells, administrant du lactate de calcium à des cobayes tuberculisés, ne trouvèrent pas d'augmentation du calcium tissulaire.

4° *Le traitement calcique a-t-il une influence sur l'évolution de la tuberculose expérimentale ?* Finsterwalder (69) et Léo (70), après expériences sur le cobaye, le nient, de même que Maver et Wells.

5° *Les sels de calcium ont-ils une action inhibitrice sur le développement du bacille tuberculeux ?* Il

apparaît que non ; bien au contraire, Kindborg (71) a établi que les sels de calcium avaient une influence favorisante dans les milieux de culture, et Tanaka (72) constata que l'ion calcium facilitait plutôt les cultures, bien que certains sels de calcium soient inhibiteurs. D'ailleurs, plusieurs milieux de culture utilisent certains sels de calcium.

d) *Données pratiques.* — *Que reste-t-il pratiquement de tous les travaux entrepris sur la question du métabolisme minéral en tuberculose ?*

1. Nous concluerons avec Wells : *En dépit de l'opinion très répandue que la tuberculose est caractérisée par la déminéralisation et peut être subordonnée à elle, un tel processus n'apparaît pas évident ; les pertes en sels minéraux ne sont pas supérieures dans la tuberculose à ce qu'elles sont dans d'autres états où la perte de poids est correspondante. Le calcium, qui a été spécialement pris en considération dans la tuberculose, ne paraît subir aucun déficit particulier et la calcémie n'est pas abaissée. D'autre part, les chiffres du métabolisme phosphoré n'indiquent aucune perte notable de cet élément, mais la proportion du phosphore urinaire organique semble quelque peu augmentée, sans doute par suite de la désintégration exagérée des nucléoprotéides. Enfin, aucun fait ne prouve que le métabolisme de la silice soit altéré.*

2. Les sels de calcium sont éliminés très rapidement après leur entrée dans l'organisme, soit par l'intestin, soit par le rein ; leur administration ne

peut affecter la calcémie d'une façon durable et notable.

3. Un taux de calcémie abaissé semble bien pouvoir être ramené à la normale par l'administration de calcium; mais quant à dépasser le taux normal, il n'y faut pas compter; Wells (73) a montré en effet, par le phénomène de la « calcification métastique », que *le taux physiologique de la calcémie représente le taux maximum possible*, les quantités supérieures étant rapidement précipitées dans les tissus où l'alcalinité est la plus grande ; *le calcium est normalement à saturation dans le sang.*

4. D'autre part, une notion s'est fait jour peu à peu : c'est que l'administration des sels de calcium n'est pas seule à considérer ; il faut assurer leur *fixation*. Actuellement, on pense que l'essentiel pour les tuberculeux n'est pas tant de recevoir un supplément de calcium, que d'en fixer le maximum physiologique. « La pauvreté de l'organisme des tuberculeux en sels de chaux paraît liée plus à une insuffisance du pouvoir de fixation du calcium qu'à une insuffisance d'apport alimentaire » (M. P. Weil, 74). Et ainsi est apparu le rôle de fixateur des sécrétions internes (adrénaline pour Sergent ⁽¹⁾, parathyroïde pour Manoussakis), puis de la lumière solaire (rayons ultra-violets surtout) et des vitamines (facteur A lipo-soluble).

(1) L'action de l'adrénaline dans la recalcification des tuberculeux est mise en doute par les analyses de L. Bernard et G. Vitry, et celles de Manoussakis.

5. Les recherches récentes ont d'ailleurs établi que l'entrée du lait et des œufs dans le régime quotidien des tuberculeux assurait à ceux-ci une quantité de calcium suffisante. L'administration des sels de calcium serait donc inutile.

6. Il y a plus : certains auteurs sont allés jusqu'à dire qu'il fallait faire une distinction entre les divers sels de calcium, que certains de ces sels avaient une action nuisible. C'est ainsi qu'en 1924 Manoussakis, faisant une critique expérimentale des procédés de recalcification, concluait que le chlorure et le lactate de calcium augmentaient les pertes calciques ; le chlorure de calcium notamment serait un puissant décalcifiant. Nous-même montrerons plus loin l'intervention du facteur acide-base dans le choix des sels calciques et nous insisterons sur la supériorité des sels acides.

*
* *

S'il nous fallait maintenant terminer cet exposé par une vue synthétique, nous dirions :

1° *Rien ne permet de considérer le déficit minéral et notamment calcique comme un stigmatte spécifique du terrain tuberculisable.*

2° *Expérimentalement, l'administration de sels de Ca aux tuberculeux, dans le but de calcifier leurs lésions et de les guérir par ce moyen, apparaît illusoire. En outre, rien ne prouve que la calcification*

soit la condition de la guérison locale ; elle peut fort bien n'en être que le témoin.

3° Pourtant, les cliniciens français pratiquent la calcithérapie et pensent que leurs phthisiques en retirent quelques bénéfices. Les cachets de Ferrier ne sont-ils pas encore le pain quotidien de la plupart des malades de sanatorium ?

4° Le désaccord apparaît donc entre la clinique et l'expérimentation, non seulement sur une question de principe, mais encore sur des faits particuliers. C'est ainsi que, pour Manoussakis, le chlorure de calcium *per os* est un puissant décalcifiant ; or, à peu près en même temps Laumonier (75) considérait ce corps comme un agent vraiment efficace, et Rosen (76) rapportait de bons résultats de son administration par voie intraveineuse.

Comment donc concilier les résultats contradictoires de la clinique et de l'expérimentation ? S'il est difficile d'admettre que les analyses précitées relatives à la calcémie, à la calcification et à la recalcification chez les tuberculeux soient toutes entachées d'erreur, il est difficile d'admettre aussi que tant de cliniciens de notre pays se soient faits complètement illusion sur l'action des sels de calcium chez les tuberculeux.

5° En réalité, pour nous, l'opposition est plus apparente que réelle et réside surtout dans une question de points de vue. N'a-t-on pas été un peu trop hypnotisé par le phénomène de la calcification spontanée et soi-disant curatrice des lésions tuberculeuses

et n'a-t-on pas été trop exclusif en considérant uniquement l'action *recalcifiante* des sels de calcium ? Ces deux notions étaient le fondement de la méthode de recalcification telle que Ferrier l'avait conçue ; une fois mises en doute par la critique expérimentale, la théorie elle-même devenait chancelante. Mais elle reprend ses droits si l'on considère que les sels de calcium peuvent intervenir favorablement chez les tuberculeux de bien d'autres façons.

L'ion calcium a sur les être vivants une multitude d'influences que l'on commence à entrevoir depuis quelques années ; à côté d'une action simplement recalcifiante et très problématique, il y en a plusieurs autres qui doivent jouer chez les tuberculeux ; nous en entrevoyons au moins trois :

1) *Activation des diastases.* — Cette action semble générale. Mlle Barrier (77) (1) l'a mise en évidence dans sa thèse inspirée par le Professeur Morel. Delezenne et Met (78) ont établi qu'un suc pancréatique inactif était activé par des sels de calcium. L'influence des sels de calcium sur la digestion des tuberculeux et sur les *diastases oxydantes* est sans doute à mettre au premier plan.

2) Action de chimiotaxie positive et de *stimulation de la phagocytose* établie par Hamburger (79), Emerich et Loew, Miss Wolf.

(1) Mlle Barrier étudie l'influence de divers agents chimiques sur le bluissement de la pomme avec la teinture de Gaïac et sur son brunissement à l'air.

3) *Action antitoxique*, établie par les recherches de Loeb, Mathews (80), Netter (81), etc...

Pour notre part, *nous ne croyons pas à l'action directement recalcifiante des sels de calcium administrés par voie buccale ; nous les croyons néanmoins nettement indiqués chez les tuberculeux, mais à d'autres titres*. Sans doute, est-ce en s'adressant à ces actions collatérales que l'on arrivera à concilier toutes les observations, c'est-à-dire à légitimer les données cliniques et thérapeutiques que les recherches sur la décalcification et la recalcification des tuberculeux sont incapables d'interpréter.

6. *Le facteur digestif*

Il est banal de rappeler la presque constance des troubles digestifs chez les tuberculeux. Ce fait n'aurait pour nous qu'une valeur secondaire, s'il ne présentait pas des relations très étroites avec le développement de l'infection tuberculeuse ; souvent, il la précède, presque toujours il l'accompagne ; l'amélioration ou l'aggravation des troubles digestifs et des lésions tuberculeuses vont de pair. Les cliniciens ont insisté de tout temps sur l'importance prépondérante du facteur digestif en tuberculose et des phrases classiques traduisent cette préoccupation : « Tous les tuberculeux ont été, sont ou seront dyspeptiques.... l'estomac est pour le tuberculeux le laboratoire de la guérison » (Grancher) ; « l'estomac est la place forte des phtisiques et l'alimentation leur moyen de défense » (Darembert). Aubertin (83) qui,

avec Leuret, a insisté sur cette question, remarque que les médecins qui ont commencé par être des spécialistes du tube digestif, ont évolué vers l'étude de la phtisiologie.

Aussi, certains auteurs ont-ils pu établir une relation pathogénique entre l'existence de troubles digestifs chroniques et l'éclosion de la tuberculose.

Les uns incriminent le trouble de la fonction digestive dans sa généralité, avec l'altération de la nutrition qui lui serait consécutive ; c'est ainsi que Sergent accuse la défaillance des ferments digestifs. Pour J. Roux (82), la tuberculose ulcéro-caséeuse est déterminée par « une défaillance enzymatique, protéolytique et lipolytique des glandes digestives » ; les facteurs de prédisposition (surmenage, etc.) agiraient en faisant fléchir l'activité des ferments digestifs.

D'autres invoquent plus particulièrement la déficience de certaines fonctions digestives : gastrique, intestinale, pancréatique, hépatique.

Le *chimisme gastrique* des tuberculeux a été très étudié. L'*hyperchlorhydrie* a été rendu responsable de la phosphaturie et de la décalcification ; mais nous savons aujourd'hui que la phosphaturie des hyperchlorhydriques peut être une fausse phosphaturie par hyperalcalinité urinaire ; nous savons aussi que la décalcification des tuberculeux est sujette à des réserves. Pour notre part, nous attachons une bien plus grande importance à l'*hypochlorhydrie* et à l'*hypopepsie* qui sont certes bien plus fréquentes chez les tuberculeux et qui doivent amener un trouble très notable de la nutrition. D'une façon générale,

si l'on considère le rôle primordial de l'estomac qui met en branle tout l'acte digestif — les autres sécrétions étant en grande partie subordonnées à l'arrivée du chyme gastrique acide dans le duodénum — si l'on considère aussi que la sécrétion de HCl par l'estomac entraîne un déplacement considérable d'acides et de bases dans l'organisme, on peut entrevoir un lien entre la fonction gastrique et les caractères physico-chimiques du terrain, on peut espérer établir un jour une relation entre le fonctionnement gastrique et la prédisposition à la tuberculose.

Certains médecins ont plus spécialement envisagé la *fonction intestinale*, insistant sur le rôle prédisposant de l'entérocolite et de l'appendicite; Lœper et Esmonet, Sergent, ont analysé le mécanisme de cette action et mettent en cause divers facteurs : décalcification, restriction alimentaire, diarrhée, insuffisance de la ration d'albumine.

D'autres, avec Lœper et Esmonet (84), soutiennent le *déficit pancréatique* des tuberculeux et préconisent la pancréatinisation intensive.

Mais c'est le *rôle du foie* qui a suscité, et à juste titre, les travaux les plus intéressants. De par la physiologie normale et pathologique, il y a de très sérieuses raisons pour attribuer à la glande aux multiples fonctions qu'est le foie, une part dans le développement de la tuberculose. Rappelons le rôle antitoxique du foie et l'action des sels biliaires sur le bacille de Koch ; mentionnons aussi le rôle néfaste de l'alcoolisme ; ce rôle ne s'exercerait-il pas au moins en partie par l'intermédiaire de lésions hé-

patiques ? Pour notre part, nous attachons une importance spéciale à l'action du foie sur le métabolisme des corps gras; l'insuffisance de cette fonction favorise l'acidité organique et par là, pensons-nous, le développement de la tuberculose ; nous développerons ce point de vue ultérieurement.

D'intéressantes études ont été consacrées récemment au foie dans la tuberculose. Fiessinger et Brodin (85) ont insisté sur ce fait que les hépatiques opposent à l'infection tuberculeuse une résistance particulièrement diminuée ; c'est la raison qui leur a fait étudier l'*anergie hépatique*. Ils appuyent la notion de cette anergie sur les preuves suivantes : 1° la tuberculose est fréquente à titre de complications dans les hépatites chroniques ; 2° dans la tuberculose pulmonaire, les signes d'insuffisance hépatique aggravent le pronostic ; 3° la cuti-réaction à la tuberculine est généralement négative chez les hépatiques, notamment chez les ictériques en évolution ; 4° chez les animaux chez lesquels on lèse expérimentalement le foie, la réaction allergique est retardée dans son apparition.

En 1922, Aubertin (83) consacrait une thèse remarquée à l'état du foie dans la tuberculose ; pour lui, les troubles fonctionnels du foie peuvent être un facteur prédisposant à l'éclosion d'une infection bacillaire primitive ou au réveil d'une infection pré-existante. Il conclut, d'autre part, que tout tuberculeux qui présente pendant plusieurs mois un foie déficient est un tuberculeux dont le pronostic est franchement mauvais ; par contre, tout tuberculeux

qui ne présente pas d'insuffisance hépatique est un tuberculeux qui, le plus souvent, va bien, et dont les lésions sont torpides.

Cet avis est généralement partagé à l'étranger ; Sulc (86) écrivait récemment que quelle que soit la forme de tuberculose pulmonaire, l'amélioration ou la guérison sont la règle lorsque les fonctions du foie sont normales ; par contre, lorsque le foie est touché, la maladie reste stationnaire ou s'aggrave.

D'autres vont encore plus loin : « Je suis bien près d'admettre, écrit Brunon (87), que tout tuberculeux est d'abord un dyspeptique et un hépatique ; très probablement, on devient tuberculeux pulmonaire par insuffisance primitive du foie. »

En résumé, il existe tout un faisceau de faits physiologiques et cliniques qui plaident en faveur du rôle *prédisposant des troubles digestifs, hépatiques et gastriques surtout*. D'une façon générale, *l'insuffisance des sécrétions digestives* paraît jouer un rôle de premier ordre dans la résistance et la prédisposition à la tuberculose. De cette notion découlent des données pratiques de première importance. Pour la prophylaxie, c'est le traitement de tous les troubles digestifs, notamment ceux de l'estomac et du foie, c'est l'hygiène alimentaire à réaliser sous toutes ses formes, c'est la lutte contre l'alcoolisme. Pour le traitement même de la maladie, ce sont les dangers de la suralimentation et des cures médicamenteuses mal comprises, c'est l'indication de l'opothérapie pancréatique et surtout hépatique, préconisée par Gilbert et Carnot, Girbal (88), Triboulet, etc... C'est,

enfin, l'indication de *respecter et d'aider au besoin la sécrétion gastrique, à l'acidité normale de laquelle sont subordonnées en grande partie les autres sécrétions digestives, biliaire notamment*. Nous montrerons plus loin, l'absolutisme du régime de Ferrier, les inconvénients de la médication alcaline chez les tuberculeux et les avantages de certains médicaments acides pour remédier à l'hypochlorhydrie et à l'hypoepsie.

7. *Le facteur endocrinien*

La quantité des publications relatives à ce sujet est telle et leur valeur est si inégale, que nous limitons volontairement notre exposé aux données qui nous paraissent les plus dignes d'être retenues : sécrétions surrénale et thyroïdienne, sécrétions des lipoides.

I. — SÉCRÉTION SURRÉNALE

Le fonctionnement des surrénales a été mis en cause. Le rôle de l'hypoépinéphrie a été invoqué par Marfan, Sergent, Sézary. « Pour la mise en jeu normale de ses défenses, l'organisme a besoin de l'intégrité de son système endocrinien, thyroïdien et surtout surrénal... le déficit fonctionnel de ce dernier se traduit par une rapide décalcification, créant elle-même un terrain favorable au bacille » (Bertier).

Que l'hypoépinéphrie soit antérieure à la maladie et représente un stigmate de prédisposition est une chose fort douteuse ; il y a tout lieu de penser qu'elle n'est que secondaire à l'infection tuberculeuse. Quant

à sa valeur spécifique au cours de la tuberculose avérée, elle est, elle aussi, très discutable ; l'insuffisance surrénale se retrouve au cours de toutes les infections graves ; sa signification serait donc banale. Bien plus, la constance de l'hypoépinéphrie a été mise en doute ; on s'était appuyé sur l'hypotension des tuberculeux pour conclure à l'insuffisance de la sécrétion adrénalinique ; mais on sait que cette hypotension n'a pas, au cours de la maladie, une valeur constante et absolue. D'autre part, Ingier et Schmorl (89), Lucksch (90), analysant le contenu de la glande en adrénaline, n'ont pu établir de façon constante sa diminution. Il est vrai que l'adrénaline n'est pas la seule sécrétion des surrénales ; il nous faut compter aussi avec la cholestérine. Nous sommes ainsi amené à étudier l'intervention des lipoides.

II. — SÉCRÉTIONS DES LIPOÏDES ET NOTAMMENT DE LA CHOLESTÉRINE

Tandis que Lemoine (91) incrimine l'insuffisance des lipoides en général, Calmette, Massol et Guérin (92) mettent en avant l'insuffisance particulière des lipoides phosphorés, des *lécithines* ; ils remarquent que certaines espèces animales ont un sérum constamment lécithifère (cheval, chien, chèvre, etc...) ; or, ces espèces sont précisément les plus difficilement tuberculisables ; par contre, le sérum des espèces le plus facilement tuberculisables (cobaye, homme, etc.) n'en renferme jamais ; la résistance à l'infection tuberculeuse paraît donc être fonction de la richesse du sang en lécithine.

D'autres auteurs insistent sur *l'importance de la cholestérine*. Les travaux de Phisalix, Chauffard, Carnot, Gérard, Lemoine, Vincent, Linossier, Iscovesco (93), pour ne citer que les principaux ouvrages français, ont établi le rôle prépondérant de la cholestérine dans l'organisme normal. C'est surtout son rôle antitoxique qui a été étudié ; au Congrès de Bruxelles de 1920, Chauffard, Guy-Laroche et Grigaut (94) ont montré le lien qu'il y avait entre la cholestérinémie, l'édification des anticorps et les processus d'immunisation. L'action antihémolytique de la cholestérine est bien connue elle aussi ; on a même attribué l'anémie des tuberculeux à une insuffisance du lipoïde (Et. May, 95).

Il était donc naturel que le taux de la cholestérinémie au cours de la tuberculose suscite de nombreuses recherches ; celles de Chauffard, Richet fils et Grigaut, Gilbert et Herscher, Barbary (96), Bacmeister et Hénès (97), Valois (98), Weltman (99), Eisler et Laub (100), etc..., permettent de conclure que le taux de la cholestérinémie s'abaisse à mesure que l'infection tuberculeuse s'aggrave, et que, chez les tuberculeux, *le taux de la cholestérine est un véritable index de la résistance du terrain*. Il n'a pas manqué d'auteurs, à ce propos, pour remarquer que chez les arthritiques la cholestérinémie était en général supérieure à la normale. D'autre part, Landau et Mc Nec (101), Chauffard, ont trouvé que la teneur des surrénales en cholestérine était notablement diminuée chez les phthisiques.

Quelle serait la cause de cette hypocholestérinémie-

mie ? Si l'on place l'origine endogène de la cholestérine dans la surrénale et le corps jaune (Chauffard, Guy-Laroche et Grigaut), et peut-être aussi dans la rate (Abelous et Soula, 102), on est conduit à incriminer un trouble endocrinien, une « méïopragie glandulaire » (Valois).

Que l'on admette que l'insuffisance des lipoïdes soit un stigmate constant du terrain tuberculisable (ce qui n'est nullement établi) ou que l'on admette qu'elle soit le plus souvent secondaire à la maladie et qu'elle s'y manifeste au même titre que dans d'autres infections, un fait demeure incontestable : *les lipoïdes interviennent dans la défense antituberculeuse, un organisme riche en lipoïdes a plus de chance de résister qu'un organisme qui en est pauvre.*

Nous montrerons ultérieurement que le rôle des lipoïdes peut s'interpréter, non seulement par une *action antitoxique*, mais encore par une *action favorable sur l'oxydation des graisses.*

On a donc été amené à administrer des lipoïdes aux tuberculeux : cholestérine, lécithines, paratoxine. Les résultats, sans être frappants, semblent néanmoins suffisants pour confirmer dans une certaine mesure la relation établie entre le trouble de la sécrétion des lipoïdes et la plus grande facilité de la tuberculose à se développer.

Mentionnons que, récemment, Idrac (103), inspiré par le Professeur Mouriquand, a constaté que chez le cobaye tuberculeux le taux de la cholestérine n'était pas modifié dans le sang, alors qu'il était considérablement abaissé dans les surrénales. Il n'y

aurait donc pas un parallélisme étroit entre le taux de la cholestérinémie et le taux de la cholestérine dans les organes. Ces faits sont d'accord avec ceux apportés par les auteurs précités, en ce sens qu'ils montrent un trouble grave de la teneur en cholestérine des surrénales ; mais ils montrent que les analyses portant sur le sang sont insuffisantes à donner un reflet exact de certains troubles glandulaires. Il y a là une évolution digne d'être soulignée, car s'il en est ainsi, c'est sur les tissus beaucoup plus que sur le sang que les recherches biochimiques devront de plus en plus porter, comme nous le croyons fermement et comme nous le formulons au début de ce travail.

III. — SÉCRÉTION THYROÏDIENNE

On a accusé les perturbations de la fonction thyroïdienne d'avoir un rôle dans l'éclosion de la tuberculose. Nous passons sur les analyses histologiques et biochimiques portant sur le corps thyroïde des tuberculeux ; leurs résultats sont ou contradictoires ou de valeur discutable pour l'étude du terrain en tuberculose ; nous nous arrêterons aux données physiologiques, cliniques et expérimentales.

1° *Données physiologiques.* — On connaît l'influence de la sécrétion thyroïdienne sur les combustions organiques, sur le métabolisme basal ; elle augmente l'intensité des échanges nutritifs, elle contient une substance catabolisante qui active notamment les échanges azotés et respiratoires. Or, depuis Robin,

on admet généralement que l'augmentation des combustions est un facteur défavorable pour les tuberculeux. On sait, d'autre part, que la fréquence de la tuberculose aux grandes étapes de la vie va en diminuant à mesure que l'âge avance ; or, le métabolisme basal, si étroitement lié à la fonction thyroïdienne, est « très exagéré chez l'enfant, ralenti chez l'adulte, et à peu près nul chez le vieillard » (Sergent, 104) ; cette relation serait un argument pour l'intervention thyroïdienne dans la tuberculose.

Coulaud (105), qui s'est spécialement occupé de la question, et dont il faut lire la thèse si suggestive, a remarqué que, chez la femme, la cuti-réaction était souvent négative au cours des diverses étapes ou incidents de la vie génitale (menstruation, ménopause, grossesse, ovariectomie, retard de règles) ; la suractivité ovarienne lui paraissant impossible à mettre en cause dans tous ces états, il explique par une suractivité thyroïdienne physiologique l'anergie tuberculinique ainsi observée.

2° *Les données cliniques* ne manquent pas sur les relations existant entre le corps thyroïde et la tuberculose.

a) L'hypertrophie du corps thyroïde n'est pas rare au début d'une tuberculose évolutive (1).

(1) Sur 400 enfants, atteints de tuberculose chirurgicale observés par nous, à l'hôpital de Giens, pendant 3 mois, une seule fillette de 13 ans dut être évacuée à l'intérieur pour tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse ; elle avait un très gros corps thyroïde et déjà quelques mois avant on lui avait dit qu'elle avait un goître.

b) Notre maître, le Professeur agrégé Cordier (106) a vu que, dans les formes graves de tuberculose, il y avait une exagération brusque du métabolisme basal coïncidant avec les poussées évolutives et une phase d'hypersympathicotonie et comportant un mauvais pronostic ; le plus souvent, cette exagération correspond à une phase d'hyperthyroïdie confirmée par les signes cliniques et la recherche des signes de l'hyper-sympathicotonie (1).

c) Les relations entre la tuberculose et la maladie de Basedow sont souvent constatées ; n'est-il pas frappant de noter la communauté de signes existant entre le goitre exophtalmique et la tuberculose au début (tachycardie, amaigrissement...). Des symptômes légers de basedowisme sont d'ailleurs fréquents au cours de la tuberculose ; pour S. Bernard (107), ces symptômes sont réellement sous la dépendance d'une altération du corps thyroïde. L'association de la tuberculose à l'hyperthyroïdie et au syndrome de Basedow n'est même pas rare ; Sergent notamment a rapporté des observations de tuberculose évolutive chez des femmes atteintes de goitre exophtalmique.

d) Inversement, Coulaud (105), après Cassan, Hamburger, Betz, Morin (108), etc... a insisté sur la résistance particulière à la tuberculose des goitreux, des hypothyroïdiens, des myxœdémateux.

e) Le même auteur s'est appesanti sur les dangers de l'opothérapie thyroïdienne chez les tuberculeux en évolution ; en fait, il existe dans la littérature de

(1) M. Cordier a abordé à plusieurs reprises et encore tout récemment (106-113) la question des glandes endocrines et de la tuberculose, soit seul, soit avec ses élèves Despeignes et Ceccaldi.

nombreuses observations où la tuberculose est apparue après ingestion prolongée d'extraits thyroïdiens. Pour Bezançon (109), c'est peut-être dans l'action d'activation de la fonction thyroïdienne que réside le danger de la cure marine, de la cure par l'iode et les iodures chez les tuberculeux.

3° *L'expérimentation* a cherché à préciser le problème. Coulaud a constaté que des lapins tuberculisés, dont le corps thyroïde était irradié, vivaient plus longtemps que les témoins ; ces résultats concordent avec ceux de Webb (110) obtenus chez des cobayes ayant subi une thyroïdectomie partielle. D'autre part, chez des animaux de souche hypothyroïdienne, la tuberculose semble avoir une évolution lente et même nulle dans certaines expériences. Pour Garibaldi (111), l'insuffisance thyroïdienne peut créer une sorte d'allergie spontanée comparable à l'allergie des tuberculeux ; les animaux éthyroïdés sont à la fois hyperimmunisés et hypersensibles.

Nous devons dire que, pour notre part, nous avons été moins heureux que Webb ; ayant pratiqué l'hémi-thyroïdectomie chez 15 cobayes ultérieurement tuberculisés, nous avons vu ces animaux mourir dans les mêmes délais ou même dans des délais plus courts que les témoins et avec des lésions identiques (P. Delore, 112). Nous croyons que *les données expérimentales sur le sujet sont discutables* et ne valent pas les données cliniques.

4° Quelles *données pratiques* retirer de tous ces faits ? Monceaux (41), qui considère que chez les tuberculeux il y a ralentissement de la nutrition par

insuffisance dans les oxydations, préconise l'opothérapie thyroïdienne ; cet avis se trouve en opposition avec des faits cliniques nombreux et indéniables, et nous ne pouvons l'accepter. *La suractivité thyroïdienne favorise les poussées évolutives* (Cordier). D'où l'indication, au cours de l'opothérapie thyroïdienne, d'être prudent et de surveiller l'éclosion possible d'une tuberculose, surtout chez les sujets prédisposés par d'autres facteurs. De même, chez les individus chez lesquels on aura des raisons de craindre une évolution tuberculeuse, on éloignera tout ce qui peut stimuler la fonction thyroïdienne : cure marine, cure iodée à doses excessives, etc... Enfin, chez les tuberculeux confirmés, non seulement l'opothérapie thyroïdienne est à rejeter, mais il semble légitime d'appliquer « des médications modératrices de la fonction thyroïdienne, de la fonction thyro-ovarienne » (Bezangon, 109).

*
* *

En résumé, la question des rapports des glandes endocrines et de la tuberculose est encore pleine d'obscurités et la thérapeutique n'a tiré aucun bénéfice frappant des notions acquises ; les diverses opothérapies n'ont manifesté aucune action indiscutable et constante sur l'évolution de la tuberculose. *C'est à l'administration de lipoides qu'il nous paraît légitime d'attacher le plus de valeur ;* car la richesse de l'organisme en lipoides est un facteur peu discutable de plus grande résistance.

8 *L'influence de la menstruation et de la grossesse*

1° *L'influence de la menstruation sur la tuberculose* a été très étudiée et très discutée (Sabourin, etc.). Nous ne pensons pas que l'étude du terrain en tuberculose puisse tirer grand chose de ce chapitre et nous nous contenterons de rapporter les conclusions de la récente thèse de notre ami Despeignes (113), inspirée par M. Cordier, et consacrée à « Menstruation et Tuberculose » : « Les règles et la vague prémenstruelle peuvent-elles agir sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire ? Il est communément énoncé que c'est un fait fréquent. Toutefois, l'étude minutieuse d'une statistique hospitalière ne confirme pas cette opinion classique. L'éclosion de foyers, les hémoptysies rythmées par les règles, l'aggravation menstruelle, sont des faits rares. D'autre part, la fièvre menstruelle ne paraît ni d'un indice pronostique certain, ni liée au caractère évolutif, ni enfin, dans bien des cas, à une tuberculose même latente... Ce n'est que dans des cas très rares, semble-t-il, qu'une aggravation des lésions pulmonaires paraît coïncider avec la période cataméniale, sans qu'on puisse préciser quelle est la nature exacte de ces rapports. »

2° *L'influence de la grossesse sur la tuberculose* a été trop étudiée elle aussi pour que nous y insistions. En 1921, Rist (114) concluait ainsi :

a) La grossesse survenant chez une tuberculeuse

pulmonaire constitue presque toujours une complication grave, souvent mortelle.

b) Il n'est pas rare de voir la gestation ou l'état puerpéral déterminer l'éclosion d'une tuberculose pulmonaire restée latente jusque-là.

c) Les tuberculoses déclanchées dans ces conditions ont souvent une allure grave.

L'influence de la gestation sur une tuberculose pulmonaire déjà en évolution est bien connue : « Pendant sa durée, l'état général et fonctionnel, l'état léSIONNEL, sont satisfaisants ; quelquefois pourtant ils pérICLITENT pendant le dernier tiers de la gestation. De suite après l'accouchement, la règle est de voir survenir une tuberculose très rapide, caséEuse, galopante, ou une granulie, qui emportent la malade en quelques jours, semaines ou mois (43 fois sur 50 cas, d'après Commandeur, Magnette), au cours des tuberculoses franchement évolutives » (Bertier, 115).

Comment expliquer cette évolution si spéciale : arrêt du processus évolutif pendant la grossesse, reprise très rapide ultérieurement ? L'interprétation la plus satisfaisante, à notre avis — mais qui ne saurait prétendre être que partielle — est celle de la *ventralisation* (Signorelli, 116), qui fait intervenir le soulèvement du diaphragme pendant la grossesse et l'hyperémie veineuse consécutive ; or, celle-ci, on le sait, est une condition de plus grande résistance tissulaire. Après l'accouchement, la chute brusque du diaphragme amèNERAIT une olighémie veineuse pulmonaire, c'est-à-dire une condition inverse et qui paraît être

nettement favorable au développement du bacille tuberculeux. Nous voyons dans ces faits un argument en faveur de la thèse que nous exposerons plus loin et qui est celle de l'importance des facteurs physiologiques locaux (circulatoire, etc...), en matière de terrain tuberculisable.

Quoiqu'il en soit, un fait paraît évident : la grossesse et l'accouchement sont un facteur de moindre résistance ; elles représentent même un des facteurs de prédisposition les plus indiscutables. Il est légitime d'invoquer ici l'augmentation des dépenses organiques (déminéralisation notamment), ainsi que l'hyperactivité thyroïdienne.

9. *Le déséquilibre vago-sympathique*

Les travaux sur le terrain tuberculeux ne se sont pas limités aux troubles des fonctions endocriniennes. Les corrélations entre la pathologie glandulaire et les variations du tonus vago-sympathique ont conduit certains auteurs à rechercher si des données pronostiques ne pouvaient être tirées de l'état de ce tonus. De ses recherches sur la vago-sympathicotonie des tuberculeux, Jacquelin (117) conclut que *la tendance vagotonique semble être au cours de la tuberculose un élément de pronostic favorable et la tendance sympathicotonique un élément de pronostic grave*. D'ailleurs, nous venons de voir que *l'hyperthyroïdie, génératrice de sympathicotonie*, semble être un facteur d'aggravation chez les tuberculeux. Pour Perrin et Yovanovitch (118), les signes d'hyper-sym-

pathicotonie sont fréquents chez les tuberculeux; le reflexe oculo-cardiaque n'a été trouvé normal que dans 22 % des cas et s'est montré exagéré dans 48 % des cas.

Mais tant de facteurs influencent le tonus vago-sympathique (fièvre, etc., Cordier) (119) et les épreuves pharmacodynamiques et réflexes par lesquelles nous apprécions l'état de ce tonus sont encore si imparfaites dans leurs données qu'on ne peut d'elles seules tirer une conclusion relative au terrain. Jacquelin conclue d'ailleurs que la vago-sympathicotonie ne constitue qu'un faible élément du terrain tuberculeux et nous nous rallions pleinement à cette opinion. Remarquons enfin qu'aucune indication thérapeutique ne peut être énoncée à la fin de ce paragraphe.

10. *Le facteur leucocytaire*

On n'a pas manqué d'invoquer la défaillance leucocytaire dans la tuberculose. Le rôle des leucocytes et des tissus leucocytiques est certes très complexe et occupe en tuberculose une place dont l'importance s'entrevoit sans peine, mais qu'il est encore impossible de délimiter. Le rôle de fixation et d'arrêt joué par les globules blancs et les ganglions est un des mieux connus. Pour notre part, nous n'envisagerons que l'acte phagocytaire et la sécrétion lipasique.

Phagocytose et tuberculose. — Alors que dans les infections par les pyogènes ce sont surtout les polynucléaires neutrophiles qui entrent en action, dans la tuberculose ce sont surtout les monocléaires qui interviennent.

La *clinique* a attribué à la réaction mononucléaire une signification pronostique; pour Bezançon, I. de Jong et de Serbonnes (120), la mononucléose sanguine est une des caractéristiques des formes atténuées ou immobilisées; pour Simon et Spillmann (121), si le chiffre des polynucléaires est normal et si les mononucléaires sont abondants, le pronostic semble plus favorable.

Expérimentalement, les recherches de Borrel (122) sur l'histogénèse des tubercules et celles plus récentes de Madelaine mettent bien en évidence le rôle d'arrêt que les macrophages exercent sur le b. de Koch; les polynucléaires apparaissent incapables de fixer les bacilles et même les diffusent grâce à leur plus grande mobilité; d'où la méthode de dérivation préconisée par Madelaine (123).

Enfin, en *thérapeutique* on sait qu'un des corps ayant donné les moins mauvais résultats dans la chimiothérapie de la tuberculose est l'iode qui est précisément un agent de mononucléose comme Lortat-Jacob l'a montré il y a plus de 20 ans; nous-même avons abordé plusieurs fois cette question de l'iode en tuberculose pulmonaire, avec notre maître M. Bonnamour.

Il importe cependant de remarquer que l'action des mononucléaires contre le b. de Koch n'est pas toute puissante: même chez la mite d'abeilles, dont l'immunité est extraordinaire, alors que les b. tuberculeux rapidement englobés ne sont plus visibles dans les phagocytes et ont perdu leur acidophilie, ils restent encore vivants huit heures après l'ingestion et

l'inoculation de la mite au cobaye tuberculise l'animal (N. Fiessinger). De même, Madelaine a rappelé que chez la poule, qui est réfractaire à la tuberculose humaine, les bacilles humains une fois inoculés sont immobilisés par la formation d'un tubercule mais ne sont pas détruits. Le même auteur conclue dans sa thèse : « *On ne peut parler de phagocytose pour le b. tuberculeux introduit dans l'organisme*; en effet, les leucocytes polynucléaires ne digèrent pas le bacille qu'ils ont englobé; ils sont tués, se désagrègent, tandis que le microbe reste intact; les leucocytes mononucléaires qui interviennent après subissent le même sort et ici encore le bacille englobé n'est pas digéré. Vis-à-vis du b. tuberculeux, les leucocytes polynucléaires et mononucléaires ne sont donc pas des phagocytes au sens que l'on doit donner à ce terme. »

Sécrétion lipasique. — Le rôle des leucocytes ne se borne pas à la phagocytose; à la glande unicellulaire qu'est le globule blanc, plusieurs sécrétions ont été attribuées et notamment celle d'une lipase. La déficience de cette lipase a été invoquée dans l'infection par le b. tuberculeux, bacille dont le meilleur agent de protection est, on le sait, une enveloppe ciro-graisseuse. Pour N. Fiessinger et P.-L. Marie (124), le rôle de la lipase dans la défense antibacillaire est indéniable; le b. de Koch paraît sensibilisé par la lipase à l'action digestive des protéases leucocytaires. N. Fiessinger (125) pense que ce sont les lymphocytes moyens et les grands mononucléaires qui sont les leucocytes doués des plus forts pouvoirs

lipolytiques; les polynucléaires en sont presque complètement exempts. La lipase est d'ailleurs le seul ferment caractéristique des foyers tuberculeux et l'augmentation de l'activité lipasique locale constituerait un des plus importants modes de défense du poumon tuberculeux.

Pour Bossan (126), les anticorps ne sont pas les vrais agents de la lutte anti-tuberculeuse, mais ses témoins; les vrais agents sont les diastases dont la principale à l'égard des acido-résistants est la lipase.

Les expériences de Metalnikoff viennent donner confirmation aux auteurs précédents en montrant que l'immunité à la tuberculose de la chenille des mites de ruches d'abeilles semble tenir au pouvoir très lipolytique des humeurs de celle-ci.

Il était donc logique de chercher à augmenter le pouvoir lipolytique du sang chez les tuberculeux; les diverses tentatives faites dans ce sens n'ont pas apporté de résultats bien nets, sauf celles de Claude, de Gougerot et Fiessinger (127) qui ont obtenu avec l'huile lécithinée une plus grande résistance des animaux à la tuberculose. Pour Bezançon (128), le meilleur moyen de produire des lipases serait une alimentation grasseuse abondante.

Il convient malgré tout de ne pas attribuer à la lipase un rôle trop absolu dans la défense anti-tuberculeuse; même après le « mordançage lipasique », le bacille n'est pas détruit; quoique granuleux et non acido-résistant, il est encore virulent et pour effectuer sa bactériolyse complète il faut encore l'action finale de la protéase leucocytaire telle qu'elle se pro-

duit dans le ganglion tuberculeux froid réchauffé par des injections modificatrices (Fiessinger).

Pour notre part, nous pensons que la *lipase intervient en grande partie par son action sur le métabolisme des graisses et que c'est en le facilitant qu'elle rend le terrain moins propice au développement de la maladie.*

La réaction leucocytaire joue donc un rôle primordial dans la résistance contre la tuberculose, mais c'est un rôle complexe et dont la plupart des détails nous échappent encore. Pourquoi cette réaction est-elle tantôt victorieuse, tantôt défailante selon les individus et selon les espèces animales ? Pourquoi le bacille tuberculeux n'est-il pas digéré, phagocyté par les leucocytes ? Les progrès de la physique bactérienne nous répondront sans doute un jour sur ce point capital. Actuellement, *le déterminisme des réactions leucocytaires nous échappe encore presque entièrement* et il y a là pour les recherches futures une voie féconde en acquisitions pratiques. Toutefois on entrevoit déjà *le rôle des globules blancs dans le métabolisme des graisses* ainsi que *l'intervention du facteur acide-base dans le comportement des leucocytes* ; nous insisterons ultérieurement sur ce sujet.

Quelque soit l'intérêt des travaux précités, la thérapeutique n'en a retiré encore aucun bénéfice notable.

II. — Facteurs physiologiques locaux

Jusqu'ici nous n'avons envisagé le développement de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte que dans ses rapports avec des facteurs physiologiques dont la généralité intéresse le terrain organique dans son ensemble : facteur leucocytaire, métabolisme du calcium, etc...

Mais nous croyons que notre étude peut maintenant être transportée dans un domaine plus localisé : nous voulons parler du *terrain pulmonaire, lieu d'élection de la tuberculose chez l'adulte*. Parallèlement à la revue critique faite aux pages précédentes, nous allons donc entreprendre un chapitre plus original : après avoir établi que chez l'adulte la localisation et le développement de la tuberculose sont prépondérants au niveau de l'appareil pulmonaire, nous nous demanderons si des facteurs physiologiques locaux, c'est-à-dire propres à la situation et au fonctionnement même de cet appareil, ne peuvent rendre compte, au moins partiellement, de cette prépondérance.

1. *Légitimité des facteurs physiologiques pulmonaires*

Si nous localisons ainsi la notion de terrain en tuberculose, c'est d'abord pour des raisons de pathologie générale, c'est ensuite pour des raisons propres à la tuberculose pulmonaire elle-même.

a) RAISONS DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE. — LE FACTEUR
TISSULAIRE

Dans la lutte contre les infections, les facteurs de défense générale (leucocytaire, humoraux, etc.), ne sont pas les seuls; il y a des défenses locales qui interviennent; et qui dit défense locale, dit aussi possibilité de défaillance locale. Pour Wassermann (129), le rôle des cellules des tissus est plus important dans l'immunité que celui des anticorps; nous ne pouvons rien sur le bacille, écrit-il, nous pouvons espérer agir sur les tissus, soit par des moyens spécifiques, soit par une thérapeutique générale. Cette conception est en accord avec les recherches de Besredka sur l'autonomie des organes au point de vue de l'infection et de l'immunisation.

Il y a donc des *facteurs de défense tissulaires, cellulaires*, qui par leur insuffisance peuvent expliquer les prédispositions locales. Ces facteurs interviennent peut-être plus en tuberculose que dans les autres maladies infectieuses; nous savons, en effet, que la *tuberculose*, analogue en cela aux mycoses, *est d'abord une maladie locale*.

Cette notion de résistance et de défaillance locales, tissulaires, en tuberculose, que nous croyons des plus importantes, n'a guère été prise en considération jusqu'ici. Pourtant, dans un ouvrage récent, Aubertin (130) passe en revue les tissus réfractaires et les localisations de choix de la bacillose et étudie les rapports de la tuberculose avec les malformations congénitales et les dystrophies; il remarque

que la tuberculose affecte une prédilection marquée pour tous les organes richement vascularisés et en plein rendement, que, par contre, elle épargne le plus souvent les tissus avasculaires ou qui présentent une vitalité amoindrie; qu'elle n'aime pas non plus les tissus encore incomplètement formés, ou ayant perdu du chef de causes pathologiques les plus variées, la plénitude de leur intégrité ou encore ayant subi un arrêt dans leur évolution.

Mais il y a plus; à côté des cellules et des tissus intervient *la notion physiologique d'organe*. On peut, en effet, se demander si le fonctionnement des organes, si les conditions physico-chimiques propres à chacun d'eux, si les insuffisances fonctionnelles particulières auxquelles ils sont sujets, n'interviennent pas dans la localisation élective des infections ou des intoxications. Sans doute, lorsqu'on connaîtra mieux ces conditions physico-chimiques et leurs altérations d'une part, la biologie des microbes d'autre part, sera-t-on mieux à même d'expliquer la localisation spécifique de certaines infections; alors les expressions d'organotropisme, de « locus minoris resistentiae », de prédisposition, appliquées aux organes électivement atteints, prendront un sens physico-chimique et perdront ce caractère quelque peu métaphysique qu'elles gardent encore.

Appliquant ces considérations générales au poumon tuberculeux, nous sommes amené à nous demander si les conditions physico-chimiques propres au milieu pulmonaire, si le fonctionnement du poumon, si son insuffisance circulatoire ou fonctionnelle

(respiratoire, lipolytique, lipodiérétique ou autre) ne peuvent intervenir pour favoriser le développement local de l'infection tuberculeuse.

b) RAISONS PROPRES A LA TUBERCULOSE PULMONAIRE :
FIXATION ET LOCALISATION ÉLECTIVES SUR LE POUMON

Certes il est peu d'organes qui soient épargnés par la tuberculose; il est évident cependant que chez l'adulte celle-ci se localise et se développe de préférence au niveau des poumons. Ce fait est d'ailleurs reconnu depuis longtemps par le sens commun : lorsqu'on dit d'un sujet : « il est tuberculeux », on sous-entend par là que c'est l'appareil respiratoire qui est touché. Remarquons qu'il en est des animaux spontanément tuberculisables comme de l'homme ; pour Vallée (131), *il est incontestable que chez toutes les espèces animales le parenchyme pulmonaire constitue le terrain de choix pour l'évolution naturelle de la tuberculose*; en ce qui concerne la maladie bovine seulement, une statistique portant sur plus de 43.000 animaux établit nettement la plus grande fréquence de l'envahissement des poumons (75 % des cas de tuberculose localisée) sur celui du foie par exemple (28 % seulement). D'autre part, chez l'homme lorsqu'une tare générale appelle la tuberculose, c'est au niveau des poumons que celle-ci se développe le plus fréquemment; l'exemple le plus frappant à cet égard est sans doute celui du *diabète*; a-t-on jamais expliqué d'une façon vraiment satisfaisante, pourquoi la tuberculose qui, si souvent, vient compliquer le diabète, est presque toujours et uniquement pulmonaire?

Si la *fixation* de la tuberculose au niveau des poumons est remarquable, son caractère de *localisation* ne l'est pas moins. Nous nous sommes souvent demandé à l'autopsie de phtisiques pourquoi, à côté d'énormes lésions pulmonaires bilatérales ulcéreuses, les autres viscères étaient relativement indemnes de lésions spécifiques; si l'on met à part quelques déterminations ganglionnaires, intestinales, hépatiques et les lésions granuliques terminales, on ne trouve le plus souvent aucune autre localisation. Cependant la maladie a ravagé presque complètement les poumons; il y a là un contraste saisissant. Ce n'est pas que la *bacillémie* et avec elle les chances de dissémination soient rares; Calmette (132) rapporte que *la bacillémie est fréquente chez les phtisiques*; on la trouve dans 31 %, 33 %, 53 %, 100 % même des cas selon certains auteurs; l'infection tuberculeuse est dès le début une bacillémie antérieure à toute lésion locale.

Pourtant la tuberculose apparaît d'abord et pendant une longue durée de son évolution comme une *maladie avant tout locale*. « Le microbe de la tuberculose, écrit Bezançon (133), n'agit pas de la même manière que les bactéries proprement dites; comme les moisissures, il a surtout une action locale. » Auclair (134) avait déjà bien mis en évidence que la tuberculose était une maladie d'intoxication avant tout locale; la caséification est le résultat de l'action toxique locale du bacille. Ce fait a d'ailleurs sa traduction clinique : « C'est un fait d'observation, écrit Nové-Josserand (135), qu'il y a souvent discordance

entre l'étendue des lésions locales et le retentissement sur l'état général. » Cette discordance s'explique par l'action d'abord et surtout locale des toxines tuberculeuses.

Si la tuberculose est d'abord une maladie locale analogue aux mycoses, pourquoi donc le poumon est-il si souvent le seul organe atteint ou l'organe le plus atteint ? *Pourquoi cette prédilection ?*

Certains auteurs pensent qu'elle est en rapport avec le rôle de porte d'entrée que joue le poumon vis-à-vis de la tuberculose; cette conception contient sans doute une part de vérité, mais elle ne nous paraît pas résoudre complètement le problème posé.

D'autres auteurs ont répondu par ce qu'on peut appeler la théorie « de l'embolie et du filtre pulmonaires » : le b. tuberculeux étant englobé par les leucocytes polynucléaires dès son entrée dans la circulation et plus tard par les macrophages (processus précisé par les recherches classiques de Borrel et celles plus récentes de Madelaine), la masse ainsi constituée est arrêtée par les fins capillaires pulmonaires sur la paroi desquelles le b. tuberculeux se grefferait; théorie leucocytaire et mécanique en somme. A cela, on a objecté les vieilles expériences de Poufick (136), Hoffmann et Langerhans et celles plus récentes de Schultze qui montrent que la localisation des particules colorées à la suite d'injection intraveineuse se fait dans presque tous les organes, surtout dans la rate et le foie : elle est très minime dans les poumons. Cettinger (136) reprenant le sujet a injecté dans la veine marginale de l'oreille du

lapin des cultures diverses (b. prodigiosus, staphylococcus albus, b. du rouget du porc, b. typhique), ainsi qu'un acido-résistant, le b. Thimothée; il a pu vérifier que la plus grande partie des bacilles injectés traverse les poumons sans y être retenue; la conception du filtre pulmonaire, conclue-t-il, n'est pas soutenable. C'est là, nous semble-t-il, une opinion bien absolue; les travaux de Borrel et de Madelaine — à la thèse si attachante duquel nous renvoyons — montrent le bien-fondé de la théorie de l'embolie et du filtre pulmonaires; mais résolvent-ils entièrement le problème ? Il est permis d'en douter quand on considère que les conditions de la pathologie sont loin d'être toujours et en tous points superposables à celles de l'expérimentation.

Donc tout en reconnaissant au poumon une prédisposition d'ordre anatomique, nous croyons légitime de demander si la *susceptibilité spéciale du poumon à l'infection tuberculeuse n'est pas liée, tout au moins partiellement, à la situation et aux conditions physiologiques vraiment spéciales de cet organe, c'est-à-dire à des facteurs physiologiques locaux* (1).

(1) Déjà des expériences de cultures sur tissus animaux avaient montré à Vecchi (137), à Frugoni (138), que le poumon était un milieu de choix pour le b. tuberculeux. Mais ces faits nous paraissent très discutables dans leur interprétation et nous pensons que c'est au fonctionnement du poumon, à sa physiologie, qu'il faut s'adresser.

2. De l'influence des facteurs physiologiques locaux sur le développement de la tuberculose pulmonaire

« La cellule pulmonaire par sa structure, sa physiologie, son évolution, occupe dans l'organisme une place tout à fait à part. » C'est ainsi que Jaulmes (143) commence sa thèse inspirée par le Professeur Policard. Le poumon est relié directement et d'une façon continue au milieu ambiant; de par ses fonctions, il est riche en oxygène, en acide carbonique, en vapeur d'eau ; *il joue un rôle de premier ordre dans le métabolisme des graisses* ; sa circulation est liée d'aussi près que possible au fonctionnement du cœur et aux troubles de ce dernier; enfin diverses causes rendent sa ventilation insuffisante. *Autant de facteurs au sujet desquels nous devons nous demander : quelle est leur influence sur le développement de la tuberculose pulmonaire.*

Nous envisagerons donc successivement :

- 1° L'influence directe du milieu extérieur;
- 2° L'influence du milieu gazeux;
- 3° L'influence de la lipopexie et de la lipodiérèse pulmonaires ;
- 4° L'influence du facteur circulatoire;
- 5° L'insuffisance respiratoire.

1° INFLUENCE DIRECTE DU MILIEU EXTÉRIEUR

Le poumon est le seul viscère qui soit en communication immédiate et constante avec l'extérieur. On

répète assez volontiers qu'il est admirablement protégé contre les influences extérieures nocives : microbes, poussières, variations thermiques, etc..., soit par une série de défenses échelonnées le long des voies aériennes, soit par un pouvoir de défense propre aux cellules pulmonaires elles-mêmes (pouvoir microbicide, phagocytaire). Mais cette intégrité attribuée généralement au poumon est-elle vraiment si parfaite ? La constance de l'anthraxe chez les individus des villes permet déjà d'en douter (1). En outre, certaines expériences et notamment celles de Kuss (140) montrent que les poussières sèches et les gouttelettes poussiéreuses en suspension dans l'air inspiré pénètrent dans les poumons avec une régularité presque aussi grande que les gaz inspirés, déterminant ainsi de minuscules et continus traumatismes. On sait aussi que de multiples facteurs auxquels l'individu est sans cesse soumis : transition brusque de température, inhalations de poussières (surtout de poussières dures), fatigue musculaire, diminuent le pouvoir de défense naturelle des poumons et notamment leur pouvoir bactéricide (Ronzani) (141). Ajoutons que dans les conditions de la vie moderne la muqueuse respiratoire est quotidiennement exposée à des gaz irritants pour elle.

Ce sont là autant de facteurs de moindre résistance qui sont propres au poumon ; ils nous permettent de penser avec Guieysse-Pellissier (142) et Jaul-

(1) Basset (139) a, en effet, montré que dans les conditions physiologiques l'anthraxe pulmonaire n'est pas d'origine digestive.

mes (143) que le poumon est de tous les viscères le plus directement exposé aux altérations du milieu ambiant. *La résistance cellulaire locale est donc, au poumon plus que sur tout autre organe, soumise à des épreuves multiples et répétées; or c'est cette résistance locale qui doit intervenir la première contre l'arrivée de b. tuberculeux* (1).

Il n'y a là à vrai dire rien de particulier au microbe de la tuberculose; mais on entrevoit au niveau des poumons un certain nombre de facteurs qui intéressent plus directement la biologie du b. tuberculeux.

2° INFLUENCE DU MILIEU GAZEUX

L'influence favorable de l'oxygène alvéolaire est facile à prévoir puisqu'on sait qu'une grande oxygénation est nécessaire aux cultures tuberculeuses qui, analogues sur ce point encore aux champignons, se développent en surface, très avides d'oxygène. On peut même penser avec Novy et Soule (144) que la raison essentielle de la lente multiplication du b. tuberculeux dans l'intérieur du corps est explicable par la diminution de tension de l'oxygène.

Quelle est l'influence de CO² sur le b. tuberculeux ?

(1) On pourrait discuter ici la question des gaz de guerre. Contentons-nous de dire qu'on est fortement revenu de la prétendue fréquence de la tuberculose comme conséquence de leur inhalation. En réalité, les lésions les plus nettes après l'intoxication par les gaz de guerre sont la *sclérose* et l'*emphysème*, terrain sur lequel, on le sait, la tuberculose se développe mal.

L'accord semble réalisé sur ce point qu'une légère concentration de CO_2 est non seulement désirable, mais encore nécessaire à la mise en marche des cultures; il n'y a pas de pousse en l'absence de CO_2 (recherches de Tiffeneau et Marie (145), de Frouin (146), de Wherry et Ervin (147), de Corper, Gauss et Rensch) (148). Wherry et Ervin précisèrent que le développement ne commençait qu'avec une pression partielle de CO_2 de 17 mm.

Mais quelle est l'influence des pressions supérieures ? Corper, Gauss et Rensch, introduisant de petits tubes de cultures dans divers tissus de chiens de façon telle que seuls les gaz des tissus puissent y pénétrer, constatèrent que tout développement était enrayé au moment où le contenu des tubes était de 5,5 % de CO_2 ; ils crurent pouvoir conclure que cette concentration empêchait le développement du *b. tuberculeux*. Le sujet fut repris par Novy et Soule (144) qui, au cours de leurs ingénieuses et patientes recherches sur la respiration microbienne, arrivèrent à des résultats tout opposés; ils établirent en effet que des concentrations de 10, 30, 60 et même 90 % de CO_2 n'avaient pas d'action inhibitrice sur les cultures dont le développement et la virulence étaient au contraire excellents. Mais il y a plus, car Rockwell (149) montrait en 1923 que le *b. tuberculeux* pouvait pousser à l'abri de l'oxygène si on avait soin de faire passer dans les milieux de culture un courant de CO_2 ; lorsqu'on remplace ce dernier gaz par un courant d'azote, la culture s'arrête immédiatement.

CO_2 apparaît donc expérimentalement comme utile

au développement du b. tuberculeux et sa présence dans les alvéoles pulmonaires ne peut être que favorable à la maladie (1).

3° INFLUENCE DE LA LIPOPEXIE ET DE LA LIPODIÉRÈSE PULMONAIRES

Toutes les considérations précédentes nous paraissent secondaires devant celles qui sont relatives au rôle du poumon dans le métabolisme des graisses, car, comme nous le dirons à la fin de ce travail, nous croyons que le développement de la tuberculose pulmonaire est lié en partie à un trouble du métabolisme des graisses.

Lipopexie. — On sait que le poumon est un *lieu de fixation élective pour les graisses*; c'est d'ailleurs le premier organe que celles-ci rencontrent en venant des chylifères. Cette fixation est prouvée par les dosages de Roger et Binet (151) : le sang qui sort du poumon contient moins de graisse que le sang qui y entre. D'autre part, Busquet et Vischniac (152) ont démontré que cette fixation était élective en injectant de l'huile à un chien par la veine porte; dans ces conditions, le foie est le premier organe traversé; néan-

(1) On pourrait encore invoquer *l'humidité* du milieu gazeux pulmonaire. Il est d'observation courante que les cultures tuberculeuses ont besoin d'humidité et que la dessiccation leur est néfaste. Les recherches de Szaboky (150), celles plus récentes de Novy et Soule, ont bien établi que l'humidité de la surface du milieu était une condition essentielle au développement de ces cultures. Cette condition, le b. tuberculeux la trouve au niveau des poumons,

moins la fixation pulmonaire est considérablement plus élevée que la fixation hépatique. Est-il illégitime de se demander *si cette propriété ne s'exerce pas sur l'enveloppe ciro-graisseuse du b. tuberculeux et n'intervient pas en partie dans la localisation pulmonaire si prédominante de ce dernier ?*

En plus d'une fixation, le poumon exerce sur les graisses une double action : une destruction ou lipodiérèse (Roger et Binet), un dédoublement ou lipolyse dû à une lipase (Mayer et Morel) (153).

Lipodiérèse. — Elle est attribuée par Roger (154) à un ferment : la lipodiérase, qu'on retrouve dans les extraits de poumon. Dans la lutte contre la tuberculose pulmonaire, le rôle de ce ferment apparaît manifeste.

On sait, en effet, que *le b. tuberculeux est très riche en graisses* ; celles-ci représentent au moins 40 % de son poids sec et sont surtout constituées par un mélange d'éthers du groupe des cires (Long) (155). D'après Camus et Pagniez (156), l'éthéro-bacilline contiendrait jusqu'à 50,3 p. 100 d'acides gras libres, et la chloroformo-bacilline 22,4 p. 100. Aussi la lipodiérase doit-elle être appelée à exercer son action destructive sur le *b. tuberculeux* et cela d'autant mieux qu'elle agit à l'intérieur des capillaires pulmonaires (Roger, Binet et Verne) (157) sur la paroi desquelles les *b. tuberculeux*, tels les globules de graisse chariés par le sang, viennent précisément se fixer.

La lipodiérèse apparaît donc comme un important facteur de résistance locale à la tuberculose. Bossan

(158) pense même, ce qui nous paraît excessif, qu'elle est le seul moyen de défense physiologique de l'organisme contre le *b. tuberculeux*. « Il est certain, écrivent Camus et Pagniez, que les acides gras du bacille sont nocifs pour les tissus (1) ; s'ils sont détruits, un de ses moyens d'action aura été supprimé, il aura déjà subi un commencement de désorganisation, ce sera une immunité partielle. »

Inversement, *l'insuffisance de la lipodiérèse* apparaît comme un facteur de moindre résistance; par suite du *métabolisme incomplet des graisses* qu'elle entraîne elle favorise *l'acidité organique* et par là le développement de la maladie comme nous l'exposons ultérieurement.

Ainsi, nous sommes amené à considérer la déficience de la fonction lipodiérétique comme une condition favorable à la tuberculose. C'est faire intervenir tous les facteurs capables de diminuer l'activité fonctionnelle du poumon; à cet égard *l'insuffisance respiratoire* semble jouer un rôle particulier. Roger, Binet et Verne ont, en effet, montré que *la lipodiérèse n'agit que si l'oxygénation est suffisante*; dans toutes les régions du poumon où l'air pénètre mal, la graisse subsiste inattaquée ou presque. Cette

(1) Camus et Pagniez, attribuent aux acides gras du *b. tuberculeux* un rôle important dans la production des lésions locales, d'une part, en raison de leur forte proportion dans les toxines du bacille; d'autre part, parce que en injectant des acides gras (d'origine non microbienne) dans la trachée ou dans les veines d'animaux, ils ont obtenu des lésions analogues à celles que l'on rencontre au cours de la tuberculose pulmonaire.

relation que nous établissons entre la ventilation pulmonaire d'une part et la lipodiérèse envisagée comme facteur de lutte anti-tuberculeuse d'autre part, permet une interprétation physiologique (qui ne saurait être évidemment que partielle) (1) d'un certain nombre de faits : importance incontestée d'une bonne ventilation pulmonaire dans la prophylaxie de la tuberculose, inversement rôle prédisposant d'une mauvaise hygiène respiratoire ; rôle prédisposant aussi des tares thoraciques qui gênent la mécanique respiratoire ; enfin prédisposition particulière des régions au niveau desquelles la ventilation est la moins active : les sommets.

Quant au trouble de la lipodiérèse chez les tuberculeux avérés il est bien établi ; *non seulement la lipodiérèse peut faire totalement défaut chez les tuberculeux graves, mais encore (fait plus probant parce qu'ici on ne peut plus invoquer la destruction d'une trop grande quantité de parenchyme pulmonaire) on la voit profondément troublée et diminuée chez les tuberculeux à lésions peu étendues, apyrétiques, ayant un bon état général* (Bossan et Borin, 159).

Ces faits nous paraissent très importants et nous reviendrons sur eux à la fin de ce travail.

La lipodiérèse apparaît comme un facteur de défense ; par suite, sa déficience, c'est-à-dire en somme *l'insuffisance fonctionnelle du poumon*, doit intervenir dans le développement de la maladie.

(1) Le degré de ventilation pulmonaire n'a évidemment pas qu'une influence locale ; il influe aussi sur la nutrition générale.

4. INFLUENCE DU FACTEUR CIRCULATOIRE

On connaît les relations existant entre le régime de la circulation pulmonaire, étroitement liée au fonctionnement du cœur, et l'aptitude évolutive de la tuberculose pulmonaire. Nous ne pouvons mieux faire à ce propos qu'emprunter les lignes suivantes à notre maître M. Gallavardin : (160).

« Tout se passe comme si la tuberculose pulmonaire, pour se développer, exigeait un terrain insuffisamment irrigué et comme asséché. On comprend dès lors que son développement soit *empêché* par toutes les affections cardiaques mal compensées qui s'accompagnent de congestion passive du poumon ; qu'il soit *toléré* par les lésions cardiaques ne s'accompagnant ni de troubles circulatoires ni d'hypertrophie notable ; *favorisé* enfin par certaines affections du cœur droit, rétrécissement pulmonaire ou tricuspïdien, dont la conséquence est une irrigation pulmonaire insuffisante... L'antagonisme n'existe pas entre la lésion cardiaque (valvulaire ou autre) et la tuberculose pulmonaire, mais entre les troubles circulatoires d'origine cardiaque et la tuberculose pulmonaire (R. Tripier) ou plus exactement entre le *poumon cardiaque* et le *poumon tuberculeux*. »

M. Gallavardin a rapporté en 1912 une observation (161) qui nous paraît tellement suggestive que nous n'hésitons pas à la résumer ici. Il s'agissait d'une jeune fille de 23 ans présentant l'aspect typique d'une maladie bleue avec signes de communication inter-

ventriculaire et bacilluse fibreuse évoluant depuis 8 ans; la mort survint au cours d'une hémoptysie. L'autopsie montra une communication interventriculaire isolée du diamètre d'une pièce de 1 fr. sans aucune autre malformation cardiaque; les deux poumons présentaient des lésions extrêmement intenses de phtisie fibreuse avec emphysème comme on n'a pas coutume d'en rencontrer à cet âge; *la moitié supérieure des deux poumons était transformée en un bloc ferme, dur, criant sous le couteau*; on trouva quelques petits nodules caséeux encerclés mais sans ramollissement. M. Gallavardin nous a déclaré n'avoir jamais vu de lésions aussi fibreuses et aussi denses et considère le fait comme très remarquable, étant donné surtout l'âge du sujet. Il écrit à ce propos : « Il y a certainement là quelque chose de particulier et qu'il faut peut-être expliquer par ce fait qu'à la tête de sa circulation pulmonaire ma malade avait deux cœurs au lieu d'un et que le surplus de sang et de vigueur livrés par son ventricule gauche devaient amener dans le système de l'artère pulmonaire une pléthore et une hypertension qui devaient sans doute favoriser l'évolution des lésions vers le type fibreux. » Cette observation nous paraît avoir la valeur d'une véritable expérience.

L'évolution de la tuberculose pulmonaire paraît nettement favorisée par l'hypotension dans la petite circulation et par une irrigation locale insuffisante. D'ailleurs, Frerichs et Rokitansky avaient érigé en loi, le premier, que la tuberculose pulmonaire est l'aboutissant habituel des affections de l'artère pulmo-

naire; le second, que les troubles cardiaques s'accompagnant d'une congestion sanguine des poumons assurent l'immunité contre la tuberculose. On comprend que certains auteurs aient pu se demander si *la petitesse du cœur* — qui est presque constante chez les tuberculeux évolutifs, à tel point que Destot (162) lui attribuait une valeur diagnostique — si l'*hypotension du système pulmonaire*, ne préexistent pas à l'évolution de la maladie et ne représentent pas un des stigmates du terrain tuberculisable. Comme telles, toutes les dystrophies cardio-vasculaires ont été incriminées : nanisme cardiaque, aplasie cardio-aortique, lésions congénitales du cœur et surtout rétrécissement de l'artère pulmonaire. Pour Tutsch (163) les animaux résistant à la tuberculose se distinguent par le poids relativement élevé, et d'autant plus élevé que leur résistance est plus grande, de certains organes et notamment le cœur.

Est-ce à une irrigation moins active que le sommet des poumons doit d'être le foyer de prédilection de la maladie (loi de Louis) ? D'aucuns le pensent, non sans quelque vraisemblance ; de Batz (164), soutient même que si la localisation est plus fréquente au sommet droit, c'est en raison de la plus grande fréquence du décubitus latéral droit.

Les considérations qui précèdent ont été le point de départ de méthodes thérapeutiques : masque aspirateur de Kuhn, cure déclive (Dumarest et Gallavardin (165), Colomban (166), et ventralisation (Signo-

relli, 167) (1). Ajoutons que la méthode de Bier s'inspire de considérations du même ordre et que ses résultats favorables viennent étayer la thèse que nous exposons ici.

Nous n'oublions pas qu'on peut nous objecter les heureux effets du collapsus pulmonaire par pneumothorax artificiel ; nous discuterons cette question un peu plus loin ; contentons-nous de dire que l'on tend à admettre avec Shaw (168) que le collapsus pulmonaire agit en créant une hyperémie veineuse passive, c'est-à-dire un facteur de défense contre le b. tuberculeux. Dès lors, l'objection devient un argument à l'appui de notre thèse.

Quoiqu'il en soit, des faits anatomo-cliniques indiscutables et nombreux prouvent l'influence du facteur *circulation locale* sur l'évolution de la tuberculose ; l'afflux sanguin est une condition de la défense locale. Il reste à préciser quelle relation physiologique il y a entre l'anémie et la pléthore pulmonaire d'une part, le développement du b. tuberculeux d'autre part. Quels sont les changements physico-chimiques locaux qui interviennent ? Est-ce une modification de la réaction ionique du tissu pulmonaire, ou de son point isoélectrique ? Hypothèse ; en vérité, on ne peut prétendre actuellement apporter une solution de ce problème qui touche de si près la question du terrain tuberculisable.

(1) Le problème des rapports de la circulation générale et locale et de l'évolution de la tuberculose pulmonaire est exposé en détails dans l'intéressant ouvrage de Colomban (166).

5° L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE

Nous avons réservé ce sujet pour le paragraphe terminal ; il nous semble dominer toute la question des facteurs pulmonaires de prédisposition et de résistance, *ces facteurs étant tous plus ou moins subordonnés à la ventilation pulmonaire*. Pour nous, cette ventilation intervient dans la lutte antituberculeuse au moins autant par action pulmonaire locale que par action sur la nutrition générale. Nous avons déjà montré (p. 148) quelle était son influence sur la *lipodérèse* et par là, sur l'acidité organique ; en favorisant la bonne oxydation des graisses la ventilation pulmonaire contribue à diminuer l'acidité organique. Quant à la *circulation pulmonaire*, on sait depuis longtemps qu'elle est en partie subordonnée au jeu de la respiration : « La circulation pulmonaire se trouvant sous l'influence directe des mouvements du poumon, dès que les poumons ne se déplissent pas, c'est à ce niveau que la circulation est plus réduite : c'est donc dans cette partie du poumon que la nutrition et par conséquent la défense organique sont aussi les plus faibles. » (Spehl).

Bref, en tuberculose pulmonaire, *la défense locale paraît attachée avant tout à une bonne ventilation*.

L'étude de la fonction respiratoire dans ses rapports avec la tuberculose a suscité de multiples travaux ; nous renvoyons pour la bibliographie de la question à la thèse de Hassler (169), inspirée par le Professeur Agrégé Cordier ; nous-même avons été intéressé au sujet, M. Cordier (170), ayant bien voulu

nous associer à quelques-unes des recherches qu'il a consacrées à ce problème important pour le pronostic de la maladie.

La prédisposition thoracique à la tuberculose peut être anatomique ou fonctionnelle.

Au point de vue anatomique, on peut rappeler quelques notions courantes : un individu à thorax développé a plus de chances de résister qu'un individu à thorax étroit, atrophique. W. Hutchinson (171), Joffres et Maurel (172), considèrent comme causes prédisposantes la diminution de la section thoracique qui gêne l'hématose et qui peut exister avant la tuberculose. Avec Freund, certains auteurs incriminent les malformations thoraciques comme facteur de prédisposition ; on connaît le rôle pathogénique attribué par Freund au rétrécissement de l'orifice supérieur du thorax par malformation primitive du premier cartilage costal, raccourci et ossifié précocement ; d'où l'indication de la chondotomie, ou mieux, de la chondrectomie, posée par Freund. Hart (173), met en cause, à côté de l'infection, un trouble anatomique ou fonctionnel des conditions normales de l'ouverture supérieure du thorax : ce trouble peut être congénital, héréditaire ou acquis ; non seulement il favoriserait le dépôt du bacille tuberculeux au niveau des sommets, mais encore il diminuerait le pouvoir naturel de résistance des tissus.

Au point de vue purement fonctionnel, on peut dire que l'insuffisance respiratoire, apicale ou totale (abaissement de l'indice respiratoire, insuffisance de la ventilation à la spirométrie), est admise sans con-

teste comme facteur de moindre résistance à la tuberculose. Les sujets à faible capacité vitale sont plus réceptifs ; un sujet à périmètre insuffisant mais à ampliation thoracique normale, est moins prédisposé qu'un sujet à périmètre normal mais à ampliation insuffisante.

Grancher admettait comme principales causes prédisposantes : les malformations thoraciques, le défaut d'aération du poumon ou l'insuffisance de sa circulation (la circulation pulmonaire étant sous l'influence directe des mouvements du poumon). Pour Sabourin, la moitié des tuberculeux ne savent pas respirer et ce défaut a certainement dû jouer un rôle dans la pathogénie de leur maladie.

Les mauvais coefficients thoraciques, conclut Hassler, sont une indication pronostique à longue échéance ; les bons coefficients témoignent d'un terrain ou d'un organisme fort.

En somme, il semble légitime d'attribuer à l'état statique et cinétique du thorax, état exprimé par diverses notions (mensurations thoraciques, spirométrie, coefficient de robusticité) une place de choix dans la physiologie du terrain tuberculisable.

Trois objections peuvent être faites aux notions que nous venons d'exposer.

La première c'est que bien des sujets atteints de dystrophies thoraciques ne deviennent jamais phtisiques, et le fait est incontestable. Mais on sait que beaucoup de malformations thoraciques troublent la circulation pulmonaire, et il est fort possible que les sujets en cause soient en partie défendus par une *stase relative dans leur petite circulation*.

La deuxième objection a trait au *pneumothorax artificiel* qui, réalisant un collapsus pulmonaire, est suivi d'effets favorables, contrairement à ce qu'auraient pu faire prévoir nos conclusions sur la nécessité d'une bonne ventilation. En réalité, cette objection ne peut être retenue, car le mode d'action du pneumothorax thérapeutique est plus complexe qu'il ne le paraît. Shaw (168) a trouvé qu'après collapsus d'un poumon chez le lapin, puis inoculation, la tuberculose se développait dans le poumon collabé et pas ailleurs ; il admet, avec plusieurs auteurs (Colomban, etc.), que les effets favorables du pneumothorax artificiel sont dus à une *hyperémie veineuse passive* dans le moignon pulmonaire, fait qui, on le sait, constitue un important facteur de défense contre le bacille tuberculeux (1).

L'objection devient un argument à l'appui de notre thèse, comme nous le disions déjà plus haut.

La troisième objection est la suivante : le « thorax tuberculeux », les dystrophies et les insuffisances thoraciques et respiratoires ne sont-elles pas secondaires à une tuberculose acquise ? Ou bien l'hérédotuberculose n'en est-elle pas responsable ? En réalité, nous trouvons la discussion stérile, car ce que l'on peut affirmer avec Bertier (175), c'est que, quelle que soit l'origine, héréditaire ou acquise, des facteurs précédents, ceux-ci constituent une prédisposition qui n'est pas niable.

(1) Jean S. Valtis (174) a constaté que le pneumothorax facilitait chez le lapin infecté le développement des lésions tuberculeuses.

6° DONNÉES PRATIQUES

Quelles données pratiques tirer des notions précédentes ? *On peut concevoir les trois facteurs étudiés précédemment, c'est-à-dire la triple fonction respiratoire, circulatoire et lipodiérétique du poumon, comme liés ensemble.* Leur intervention dans la résistance et la prédisposition à la tuberculose conduit à des *indications prophylactiques communes* : assurer et développer le jeu normal de la fonction respiratoire, éduquer la respiration par une gymnastique rationnelle, augmenter la capacité vitale. La marche en montagne bien comprise réunit, à ce point de vue, de multiples avantages ; la gymnastique abdominale et le port d'une sangle pour remédier à la chute du diaphragme chez les prédisposés doivent être pris aussi en considération. La plupart de ces indications sont certes bien connues (Spehl, etc...) ; mais il n'est peut-être pas sans intérêt de les étayer sur des notions physiologiques comme nous venons de le tenter. Malgré leur banalité, elles ne seront jamais répétées assez souvent et assez haut ; une véritable croisade mériterait d'être partout entreprise en leur faveur. « Sans que ce soit une méthode thérapeutique, c'est un espoir de modifier le terrain » (Hassler).

APERÇU SYNTHÉTIQUE ET RÉSUMÉ DU DEUXIÈME CHAPITRE

Après cette étude analytique, un aperçu synthétique est utile. Nous venons d'exposer les principaux facteurs physiologiques que l'on a pu faire intervenir dans les prédispositions et les résistances individuelles aux réveils et à l'évolution de l'infection tuberculeuse. Notre but était de faire la part des facteurs légitimes et des facteurs illégitimes, d'établir le bilan des notions dignes d'être retenues, et de montrer le bien-fondé de la notion de terrain au sens physiologique de ce mot.

Avant d'exposer ce bilan, il nous faut répondre en détail à une question déjà énoncée au début de ce chapitre et qu'on ne peut manquer de nous poser : les facteurs envisagés sont-ils antérieurs à l'infection tuberculeuse ou, au contraire, représentent-ils seulement des témoins, des conséquences plus ou moins proches ou lointaines de la maladie, lui sont-ils secondaires ? Question que nous aurions pu discuter à propos de chacun des paragraphes qui précèdent, mais que nous avons réservée pour la fin de notre exposé, afin d'éviter des redites.

En réalité, les facteurs physiologiques envisagés par nous dans leurs rapports avec la tuberculose de l'adulte sont bien, pour la plupart, *secondaires chronologiquement à la primo-infection* réalisée si précocement dans le jeune âge ; cela ne se discute pas pour certains d'entre eux, comme la grossesse ; quant à l'insuffisance du foie, des leucocytes, des lipoides, quant à la suractivité thyroïdienne, etc., il est peu vraisemblable qu'elles soient antérieures à cette primo-infection. De plus, il faut admettre la possibilité et même la grande probabilité dans certains cas d'une *relation de causalité* entre l'infection tuberculeuse et certains troubles physiologiques : endocriniens, digestifs ou autres.

On conçoit que la discussion pourrait être longue sur un tel sujet ; elle est commune à la plupart des maladies chroniques et diathésiques ; pour la tuberculose, elle était déjà ouverte à l'époque de Laennec et n'est pas près d'être close. La tuberculose est une maladie si complexe dans ses manifestations et ses retentissements qu'il n'y a là rien de surprenant ; certains troubles (endocriniens par exemple) doivent s'influencer réciproquement, de sorte que leur filiation est bien difficile à établir ; d'autres sont peut-être bien primitifs et obscurs à leur début, mais s'accroissent du fait de la maladie et nous apparaissent comme secondaires, etc.

Aussi bien, à notre point de vue, une telle discussion est-elle stérile, car, pour nous, la question n'est pas là. Quelle est en effet la question qui nous préoccupe ? C'est celle des réveils de la tuberculose latente

de l'adulte, c'est la possibilité pour les facteurs précités d'être antérieurs et prédisposants à ces réveils; or, l'expérimentation et plus encore la clinique montrent que certains de ces facteurs sont réellement antérieurs aux réveils de tuberculose, que tout se passe comme s'ils étaient vraiment des facteurs de prédisposition ou d'aggravation, de moindre résistance, comme s'ils étaient des attributs physiologiques favorables à l'évolution de la tuberculose.

Mais de plus, même en cas de tuberculose confirmée, ces facteurs conservent de la valeur. « Peu importe l'explication dans ce cas, écrivait Robin (176), puisque le fait existe et qu'au point de vue thérapeutique ce fait doit être envisagé en lui-même et indépendamment des idées qu'on peut avoir sur les conditions qui lui donnent naissance. »

L'étude de ces conditions physiologiques est donc légitime, puisque celles-ci jouent un rôle dans le développement de la tuberculose de l'adulte, et que leur connaissance peut mener à des indications thérapeutiques. Le fait qu'il y a des facteurs physiologiques de prédisposition et de résistance justifie la notion de terrain tuberculisable ainsi que l'étude de cette notion.

Il importe maintenant, après cette longue étude analytique, de dresser un *bilan*. Il convient évidemment de ne pas mettre sur le même plan tous les facteurs envisagés et de ne pas leur accorder à tous la même valeur.

a) *Les troubles locaux : insuffisance respiratoire et*

*lipodiérétique, insuffisance d'irrigation, nous paraissent avoir l'importance la plus grande, la moins discutable, dans la prédisposition et la résistance à l'évolution de la tuberculose pulmonaire, et cela quelle que soit leur cause, anatomique ou fonctionnelle, héréditaire, congénitale ou acquise. Nous l'avons déjà dit : le poumon, de par sa structure, de par sa situation et sa physiologie, occupe dans l'organisme une place à part. La petite cellule granuleuse du poumon a tous les caractères d'une cellule glandulaire et comme telle est sujette à des insuffisances fonctionnelles. Or, l'insuffisance respiratoire et l'insuffisance d'irrigation — celle-ci d'ailleurs souvent subordonnée à celle-là — favorisent sans aucun doute cette insuffisance fonctionnelle ; on précisera un jour le *syndrome d'insuffisance fonctionnelle de la glande pulmonaire* ; d'ores et déjà, on connaît un de ses éléments : trouble dans le métabolisme des corps gras rendant le terrain plus favorable au développement de la tuberculose selon toute vraisemblance. La même insuffisance de ventilation et d'irrigation diminue, sans aucun doute aussi, le pouvoir de défense locale propre au tissu pulmonaire. On entrevoit là des conditions de moindre résistance locale à l'infection tuberculeuse.*

La simple observation clinique a d'ailleurs montré depuis longtemps l'importance des deux facteurs que nous mettons en cause, facteur respiratoire surtout, dans la résistance à la tuberculose. Nous avons tenu à interroger les ouvrages de phthisiologie antérieurs à la découverte du bacille tuberculeux, pour savoir quels étaient les facteurs de prédisposition à la tu-

berculose qui préoccupaient le plus les anciens praticiens ; nous avons parcouru beaucoup de vieux mémoires parus entre Laennec et Koch ; *la même préoccupation s'y retrouve presque constamment : celle de l'air insuffisant, confiné, vicié ou préréspiré.*

Les bienfaits de la cure de grand air sont venus confirmer depuis la justesse de cette opinion.

Il est un fait, c'est que les indications prophylactiques les plus nettes que l'on possède actuellement (contagion mise à part, bien entendu) sont relatives à l'hygiène et au développement de la fonction respiratoire, ainsi qu'au développement de la fonction connexe : la circulation pulmonaire.

b) *Pour ce qui est des facteurs organiques généraux, nous serons plus réservé dans nos conclusions.* Il faut avouer franchement que malgré toutes les recherches dont ils ont fait l'objet, ils nous apportent peu de données indiscutables et vraiment satisfaisantes dans leurs applications pratiques ; une critique impartiale montre que leur bilan est assez pauvre.

Une place à part doit être faite pourtant au facteur hépatique et au facteur lipoïdique.

Le fonctionnement digestif, surtout hépatique, intervient incontestablement dans la lutte, et des données pratiques importantes peuvent être tirées de cette notion. Nous faisons intervenir l'insuffisance hépatique, au même titre que l'insuffisance pulmonaire, dans le défaut d'oxydation des corps gras, facteur qui peut être considéré comme favorable au développement de la tuberculose, ainsi que nous le montrerons plus loin.

La richesse de l'organisme en lipoides paraît être une condition de résistance peu discutable et qu'il faut fortifier.

Ce facteur mis à part, il n'existe aucune donnée incontestable sur les facteurs endocriniens de prédisposition et de résistance et sur le bénéfice des diverses opothérapies. L'insuffisance de l'adrénaline notamment n'est pas un stigmate de prédisposition. Il semble que la suractivité thyroïdienne favorise les poussées évolutives, mais aucun fait expérimental indiscutable ne vient étayer cette présomption clinique.

Il est un facteur qui semble jouer un rôle de premier ordre dans la lutte contre la tuberculose et qu'il faut favoriser, c'est le *facteur leucocytaire*; mais les conditions physico-chimiques qui le déterminent nous échappent presque complètement; nous montrerons pourtant plus loin de quelle importance pour l'attaque leucocytaire du bacille tuberculeux est l'influence locale du facteur acide-base.

Malgré une opinion très répandue, le *déficit minéral et notamment calcique* n'apparaît pas comme un stigmate caractéristique de prédisposition, auquel l'évolution tuberculeuse pourrait être subordonnée. Les recherches récentes n'ont pas vérifié la théorie classique de la décalcification des tuberculeux et rendent illusoires la surcalcification médicamenteuse. Il n'en reste pas moins vrai que la misère minérale, la pauvreté calcique surtout, sont une cause de moindre résistance et que certains sels de chaux manifestent une action utile qu'expliquent les multiples effets de l'ion calcium; à ce point de vue, il faut

concevoir le rôle du calcium d'une façon très large et non sous l'angle étroit et d'ailleurs très discutable de la crétification curatrice des lésions tuberculeuses.

La grossesse et l'accouchement représentent des facteurs de prédisposition indiscutables, mais dont le mode d'action, sans doute complexe, n'est pas encore élucidé.

On n'a pas encore mis en évidence un métabolisme caractéristique du terrain de prédisposition à la tuberculose. Le métabolisme basal est peu modifié dans la tuberculose apyrétique. On ne peut faire de l'augmentation des combustions organiques une caractéristique du terrain tuberculisable ; la théorie de Robin n'a pas été vérifiée. Au cours de la tuberculose, il y a même tout lieu de croire à un défaut d'oxydation des graisses par insuffisance pulmonaire et hépatique ; d'autre part, le défaut d'oxydation de certains corps protéiques a été établi (Monceaux).

La prédisposition et la résistance d'un sujet à l'évolution de la tuberculose ne paraissent pas être directement subordonnées à son tempérament et à sa constitution générale.

L'âge et le sexe ont une influence certaine, mais qui s'explique par des facteurs particuliers : endocriniens, par exemple.

Il est un certain nombre de facteurs dont l'origine et dont l'influence prédisposante doivent être sujettes à de sérieuses réserves : telle la diminution de l'adrénaline qui est commune à bien des infections ; tels les troubles du système vago-sympathique ; ces facteurs se retrouvent dans d'autres maladies ; ils

sont vraisemblablement secondaires à l'infection tuberculeuse et leur valeur prédisposante n'est nullement évidente.

Enfin, la part de l'inconnu est encore bien vaste; quoique Sergent (177) ait pu écrire avec quelque raison : « Les conditions biochimiques humorales du terrain s'étaient déjà sur des bases assez solides et il est vraisemblable que les recherches en cours achèveront de les préciser », il n'en persiste pas moins dans cette question de physio-pathologie de la tuberculose bien des faits discutables, inconstants ou obscurs, dont nous ignorons les tenants et les aboutissants. Certains facteurs dont on pressent l'importance peut-être primordiale (*facteurs tissulaires*, par exemple), nous échappent complètement. La notion de terrain reste encore bien complexe et avec combien d'inconnues ! Mais de ce que l'influence des facteurs étudiés est encore très mal déterminée, de ce que nos connaissances sur le terrain plus ou moins propice ou résistant à la tuberculose sont incomplètes, est-ce une raison pour nier que ce terrain existe, qu'il a son importance, qu'il mérite d'être approfondi ? Et ne peut-on reconnaître que notre ignorance sur ce sujet est due à la complexité du problème et à l'absence de travaux d'ensemble sur la question, travaux poursuivis longtemps, méthodiquement, dans le double domaine de la clinique et de l'expérimentation, avec cette notion physiologique du terrain comme idée directrice. Robin est peut-être le seul qui ait tenté un tel travail et qui ait essayé d'établir une « théorie du terrain tuberculeux ».

Après lui, chacun a étudié le terrain tuberculeux ou tuberculisable de son point de vue et selon son orientation personnelle ; de sorte que les faits apportés apparaissent souvent sans lien entre eux et que, malgré leur multiplicité, malgré l'importance de quelques-uns, il est impossible de les réunir tous par une synthèse et d'édifier cette théorie du terrain qui pourrait servir de base aux recherches thérapeutiques.

Et pourtant, des données pratiques non négligeables pour la prophylaxie sont déjà attachées aux travaux précédents.

L'accomplissement défectueux de la fonction respiratoire, envisagée dans son sens le plus large, semble être actuellement le facteur de prédisposition le plus net en matière de tuberculose pulmonaire. Alors qu'aucun des facteurs organiques généraux étudiés par nous n'apparaît être un stigmate indiscutable de terrain tuberculisable, les facteurs pulmonaires locaux, respiratoire et circulatoire, montrent nettement leur influence sur la prédisposition et la résistance à la tuberculose évolutive. D'ailleurs, est-ce bien là surprenant ? Si la tuberculose est d'abord une maladie locale, le terrain prédisposé ou résistant doit être affaire de conditions locales, au moins autant que de conditions générales. L'influence des conditions locales n'est-elle d'ailleurs pas bien admise pour les tuberculoses chirurgicales, où le rôle localisateur du traumatisme est souvent indiscutable ?

Certes, il serait singulièrement exagéré de ramener à ce point de vue « toute la tuberculose » et le

problème de la maladie déborde de beaucoup le cadre de notre étude. Mais déjà les données actuelles sur la physio-pathologie de la tuberculose laissent entrevoir les bénéfices qu'une thérapeutique vraiment physiologique pourra retirer de la notion physico-chimique plus approfondie de terrain en tuberculose.

C'est à dessein que nous avons omis dans notre étude du terrain en tuberculose la notion humorale d'acidité et d'alcalinité ; attaché depuis plusieurs années à cette question, nous lui avons donné une importance spéciale dans notre travail. En honneur encore au début de ce siècle, puis délaissée, elle revoit le jour grâce aux progrès de la chimie physique et des techniques de laboratoire. Il nous a donc paru intéressant de l'aborder, sans nous dissimuler que nous risquions à notre tour d'encourir les mêmes critiques que nous formulions précédemment contre les analyses physiologiques du terrain en tuberculose et sans prétendre aucunement certes approcher du travail de synthèse auquel nous venons de faire allusion. Nous verrons cependant que notre étude du facteur acide-base nous amènera à des considérations thérapeutiques du même ordre que celles auxquelles nous sommes conduit par l'insuffisance pulmonaire et hépatique des tuberculeux et que nos conclusions pratiques s'inspireront également de la première et de la deuxième parties de ce travail.

DEUXIÈME PARTIE

Le facteur acide-base et le terrain dans la tuberculose

Finally acidity and alkalinity surpass all other conditions, even temperature and concentration of reacting substances, in the influence which they exert upon many chemical processes.

L. J. HENDERSON.

APERÇU SUR LA NOTION D'ACIDITÉ ET D'ALCALINITÉ EN BIOLOGIE

L'intervention de la réaction des milieux dans les phénomènes vitaux est soupçonnée depuis longtemps ; en pathologie notamment, et depuis au moins deux siècles, il est admis que l'acidité et l'alcalinité des humeurs doivent jouer un rôle : les cliniciens du XVIII^e siècle ne distinguaient-ils pas des dyscrasies acides et alcalines ?

Mais il faut en arriver à Arrhénius et à la théorie électrolytique des ions (1887) pour voir cette notion d'acidité et d'alcalinité se concrétiser ; l'ion H devient le support de la fonction acide, l'ion OH le support de la fonction basique ; la concentration en ions H devient l'expression de la réaction d'un milieu. Puis un nouveau progrès se fait avec Sorensen (1897), qui simplifie les exposés par sa notation du pH, c'est-à-dire le logarithme de l'inverse de la concentration

en ions grammes hydrogène par litre. Dès lors, l'échelle des chiffres de 0 à 14,14 symbolise toutes les réactions possibles, la neutralité étant figurée par le chiffre 7.07, les réactions acides étant en deçà et les réactions alcalines au delà de ce chiffre.

En même temps que les techniques se perfectionnent, les applications de la théorie se **multiplient**. Du laboratoire de Carlsberg, la notion de pH diffuse dans tous les laboratoires de chimie physique ; le mouvement s'étend avec Michaelis en Allemagne, avec Clark aux Etats-Unis. Son ampleur s'accuse dans la dernière édition de l'ouvrage de Clark, où une impressionnante bibliographie de plus de 2.000 noms rapporte les travaux relatifs à la concentration en ions H, entrepris dans presque toutes les branches de la science.

D'abord appliquées à la biologie générale et à la chimie pure, les nouvelles notions envahissent d'une part le domaine de l'industrie, d'autre part celui de la physiologie, puis de la pathologie. La physiologie de l'équilibre acide-base du sang suscite, avec Henderson, Bigwood, etc..., des études du plus haut intérêt, tandis qu'avec Sorensen, Michaelis, Clark, Van Slyke et Cullen, etc..., les techniques atteignent un degré de précision inconnu jusqu'à ce jour et se simplifient en même temps. Les termes de pH et de réserve alcaline franchissent le seuil de la clinique ; les voilà reçus aux congrès de médecine.

Il est des questions, en médecine comme ailleurs, qui sont affaire de modé, et nous avons entendu appliquer cette opinion aux notions qui nous occupent. Mais si nous concevons qu'une question comme celle du métabolisme basal, par exemple, puisse être ainsi qualifiée, nous ne pensons pas qu'un tel jugement puisse se défendre pour ce qui concerne une notion dont l'universalité est aussi manifeste que celle de la réaction des milieux.

Cette notion n'est-elle pas une des plus fondamentales de la biologie ? Constance du milieu, oxydation et réduction, développement de l'œuf, actions diastatiques, perméabilité des membranes tissulaires, etc., etc..., représentent autant de lois dont la généralité ne saurait être discutée et dans lesquelles intervient la réaction du milieu. Ses applications particulières à la biologie médicale commencent à peine à être entrevues : activité leucocytaire, hémolyse, contraction musculaire, ionisation du calcium, division bactérienne, agglutination microbienne, etc., autant de faits qui doivent compter avec elle. Un avenir prochain étendra sans doute le domaine de ces applications.

Est-ce à dire que la théorie des ions soit immuable ? Telle n'est pas notre pensée ; elle subira sans aucun doute le sort de toute théorie scientifique : après s'être montrée féconde, après avoir rendu compte d'un certain nombre de phénomènes, elle deviendra insuffisante et caduque, lorsqu'apparaîtront de nouveaux faits qui ne rentreront pas dans son cadre et elle cèdera la place à une théorie plus large. Nous concevons donc très bien que le pH, qui n'est qu'un

symbole, disparaisse un jour ; n'est-ce pas là d'ailleurs le mouvement même de toute science ? Mais les faits acquis resteront.

..

Il était logique qu'une maladie aussi étudiée que la tuberculose soit touchée par la notion d'acidité et d'alcalinité. Hier, par l'analyse des urines, aujourd'hui par celle du sang et des échanges respiratoires, on a abordé le sujet ; nous-même lui sommes attaché depuis trois ans, à la clinique médicale du Professeur Roque. Il nous a paru intéressant de faire une synthèse des notions anciennes et récentes relatives au facteur acidité et alcalinité en tuberculose pulmonaire et d'exposer la question telle qu'elle se présente *actuellement*. Ce faisant, nous ne prétendons certes pas montrer tous les aspects d'un sujet éminemment complexe, toujours à l'étude et qui fera l'objet, sans aucun doute, de remaniements dans l'avenir.

Cette deuxième partie de notre travail comprend cinq chapitres :

- I. — L'équilibre acide-base du sang.
- II. — La réaction acide-base de quelques liquides organiques chez les tuberculeux.
- III. — Le facteur acide-base et la biologie du bacille tuberculeux.
- IV. — Le facteur acide-base et le développement des lésions tuberculeuses.
- V. — Considérations thérapeutiques.

CHAPITRE PREMIER

L'équilibre acide-base du sang chez les tuberculeux pulmonaires

Ce chapitre est divisé en cinq sous-chapitres :

- I. — AVANT LES TECHNIQUES MODERNES.
- II. — GÉNÉRALITÉS SUR L'EQUILIBRE ACIDE-BASE DU SANG. — LES TECHNIQUES MODERNES.
- III. — LES DONNÉES ACTUELLES SUR L'EQUILIBRE ACIDE-BASE DU SANG CHEZ LES TUBERCULEUX PULMONAIRES.
- IV. — VALEUR ET CONSÉQUENCES PHYSIO-PATHOLOGIQUES DES TROUBLES DE L'EQUILIBRE ACIDE-BASE DU SANG CHEZ LES TUBERCULEUX.
- V. — RÉSUMÉ.

I. — Avant les techniques modernes

Si l'on consulte, au chapitre « Sang », les ouvrages relatifs à la tuberculose, on constate que la question de la « réaction » est, ou à peine mentionnée, ou plus

souvent complètement négligée. Si nombreuses qu'elles aient été, les recherches sur les modifications sanguines dans la tuberculose tant spontanée qu'expérimentale (H. Claude et Zaky (1), etc...) ont laissé de côté la réaction du sang sans doute par suite des difficultés techniques. Ce n'est pas que la question n'ait jamais été abordée, mais pendant longtemps elle n'a été étudiée qu'*indirectement par l'urologie*. Les auteurs sont d'ailleurs loin d'être d'accord à son sujet, les uns soutenant la thèse de l'hypoacidité, les autres celles de l'hyperacidité (1).

A. — *Les partisans de l'hyperalcalinité*

L'opinion que le sang des tuberculeux a une alcalinité exagérée est formulée couramment dans la deuxième moitié du XIX^e siècle, sans qu'on puisse préciser quand et comment elle a pris naissance.

A la fin du XIX^e siècle, alors que l'arthritisme était à l'ordre du jour, avec l'école de Bouchard et de Robin, on se plut à opposer le terrain arthritique, caractérisé par l'hypoalcalinité des humeurs et le ralentissement des combustions, au terrain tuberculeux, caractérisé par l'hyperalcalinité humorale et

(1) On lisait couramment il y a encore quelques années que le sang était de réaction acide (Drouet et Plet, 2). Nous rappelons que la réaction normale du sang est légèrement alcaline. Les termes d'hypoacidité et d'hyperacidité sanguines employés par les auteurs laissent entendre que le sang est normalement acide et consacrent donc une erreur. Aussi pour la clarté de notre exposé les *remplacerons-nous* dans la suite par les termes d'*hyperalcalinité* et d'*hypoalcalinité*.

l'augmentation des oxydations. Cette opposition était surtout basée sur des analyses d'urine ; en effet, Dérignac, Haussman, Berlioz, Lépinos et Michel, Gautrelet, etc... (3) avaient constaté que l'urine des lithiasiques, des rhumatisants, des gouteux, présentait un coefficient d'acidité plus élevé que la normale ; alors que Canter (4), Gautrelet (5), etc... trouvaient l'acidité totale de l'urine diminuée chez les tuberculeux (1).

Boureau (6), avec Joulie (7), avec Bardet (8) attribuait à l'hyperalcalinité organique un grand nombre de troubles ; aussi préconisait-il l'acide phosphorique aux tuberculeux et il en expliquait les bons effets

(1) Nous ne pouvons discuter ici la question chimique du terrain arthritique dans ses rapports avec la tuberculose ; cette question apparaît d'ailleurs singulièrement obscure quoiqu'on en ait dit. Rappelons seulement que les classiques, avec Bouchard, ayant trouvé hyperacide la réaction de l'urine des arthritiques, ont conclu purement et simplement à l'acidité du terrain arthritique. D'autres auteurs ont prétendu que l'arthritique passe par deux phases : une phase d'hypoalcalinité, alors que l'état général est encore floride, puis une phase d'hyperalcalinité survenant chez les arthritiques anciens et due à un état d'hyponutrition et de déchéance organique, surtout hépatique. Pour de Kerveguen, l'arthritique à une certaine période tombe dans la cachexie alcaline et cela d'autant plus fatalement qu'il aura continué pendant la période d'hyperalcalinité le traitement alcalin qui n'avait sa raison d'être que dans la première période de la maladie. Et ainsi s'expliquerait que les arthritiques en général rebelles à la tuberculose évolutive puissent à un certain moment lui laisser libre cours comme le montre parfois la clinique. Simples théories qui paraissent désuètes aujourd'hui.

Le problème chimique de l'arthritisme, étudié presque uniquement par l'urologie, mériterait pourtant d'être repris par l'analyse du sang et des tissus. Une telle analyse serait peut-être susceptible d'apporter à la notion si discutée de l'arthritisme une caractéristique physico-chimique et d'éclairer la question de ses rapports avec la tuberculose.

par la production d'un état d'hypoalcalinité analogue à celui des arthritiques ; la médication acide modifierait le terrain tuberculeux presque toujours hyperalcalin.

Pour Gautrelet (5), le terrain hyperalcalin est le véritable terrain, le terrain optimum sur lequel la tuberculose se développe d'une façon élective : en terrain hypoalcalin, l'évolution du bacille de Koch est possible mais elle est lente, ne produisant pas de consommation ; toute médication rationnelle de la tuberculose doit viser à augmenter l'acidité organique et principalement l'acidité phosphatique.

Le Coat de Kerveguen (9) insiste sur la diminution de l'acidité totale de l'urine chez les tuberculeux, conclue que le terrain tuberculeux est hyperalcalin, contrairement au terrain arthritique, et considère cette notion comme étant de première importance.

En 1904, Canter (4) expose toute une théorie de la tuberculose dans un travail intitulé : « Tuberculose pulmonaire et acidose sanguine. » « Tout devient lumineux, écrit-il, par l'intermédiaire d'un élément nouveau dont jusqu'à présent on n'avait pu mesurer l'importance chez l'homme sain ou malade ; ce facteur nouveau c'est l'acidose sanguine. J'ai pensé que l'acidité urinaire pouvait nous donner des renseignements sur ce sujet... Cette influence aussi capitale (de la réaction du sang) si elle a été entrevue par certains auteurs et notamment par Joulie, n'a pas été étudiée jusqu'à présent ». Canter considère que l'augmentation de l'alcalinité sanguine est la cause première de la tuberculose. De son étude d'acidimétrie urinaire

il conclue que les prétuberculeux et les tuberculeux en voie d'infection sont des hyperalcalins et des hypophosphatiques, caractères qui avaient déjà été liés par Joulie. Pour Canter, l'organisme normal quant à son acidité phosphatique est réfractaire à la tuberculose; l'hyperalcalinité sanguine constitue avec l'hypophosphatie la vraie cause prédisposante à la tuberculose; il suffit de diminuer l'alcalinité sanguine et d'élever la phosphatie au-dessus de la normale pour mettre le prédisposé à l'abri de l'infection et pour mettre le tuberculeux avéré en état de réparer ses lésions.

Dans son ouvrage sur « Les médicaments usuels », Martinet (10) vante la supériorité des éthers du gaïacol (phosphate, etc...), sur le gaïacol et la créosote et entre autres avantages leur reconnaît une « action acidifiante sur le milieu organique... et on sait combien ce facteur humoral est à considérer chez les bacillaires ». N'est-ce pas admettre aussi que l'hyperalcalinité est favorable à la tuberculose ?

B. — *Les partisans de l'hypoalcalinité*

Dans un camp opposé au précédent nous voyons défendre la thèse de l'hypoalcalinité sanguine.

En 1900, Burmin (11) affirme que l'alcalinité du sang est diminuée dans un certain nombre d'états pathologiques et notamment dans la tuberculose pulmonaire.

Pour Von Rigler et Van den Buhle (12), l'alcalinité du sang diminue aussitôt après l'infection et la dimi-

nution est parallèle à celle des éléments figurés du sang.

En 1911, Lematte (13) rattache la déminéralisation du sol tuberculeux à son hyperacidité; il estime que dans le sang des tuberculeux l'acide carbonique en excès draine les éléments minéraux des tissus osseux et des parenchymes et que le terrain est ainsi préparé à l'infection bacillaire.

Carton dans son livre sur « La tuberculose par arthritisme » est nettement partisan de l'hypoalcalinité; aussi pour lui l'arthritisme avec son acidification humorale constitue-t-il une cause foncièrement prédisposante à la tuberculose.

En 1925, J. Roux (14) écrit : « Le sang des tuberculeux est acide, hyperacide, cette acidité étant jugée par la déminéralisation. » L'auteur n'apporte d'ailleurs aucune preuve valable à l'appui de cette affirmation entièrement fausse comme nous le verrons.

L'an dernier, Grisez (15) s'inspirant des travaux de Monceaux (16) sur la nutrition azotée des tuberculeux, concluait à l'acidose de ces derniers. Il rapportait notamment l'avis de Monceaux qui, administrant de la poudre de thyroïde aux tuberculeux, constate dans de nombreux cas avec une extrême netteté « l'amélioration considérable du syndrome d'acidose dont souffraient les malades ». Les conclusions précédentes sont basées uniquement sur des analyses d'urine (coefficient de Maillard-Lanzerberg — acétonurie, etc.).

Nous soulignons dès maintenant combien l'expression « syndrome d'acidose » appliquée aux tubercu-

leux prête à confusion. Attaché depuis longtemps déjà à l'étude clinique du syndrome d'acidose, spécialement au cours du diabète et de l'urémie, nous ne l'avons jamais constaté chez les tuberculeux (la période agonique mise à part). Il est parfaitement exact que l'acidité urinaire et l'ammoniurie augmentent chez les tuberculeux ainsi que Monceaux et Grisez l'ont constaté; mais nous verrons que cette augmentation ne s'accompagne pas d'acidose sanguine vraie, c'est-à-dire de diminution de l'alcalinité ionique du sang.

En fait, on ne peut tirer d'analyses urinaires seules des conclusions générales sur la réaction vraie du sang et ses modifications. La cétonurie notamment, ainsi que nous l'avons exposé dans une étude sur l'acidose diabétique (17), n'est pas nécessairement un signe d'acidose; bien plus, Bigwood (18) a constaté que l'augmentation de la réserve alcaline provoquée par la médication alcaline entraînait parfois une augmentation considérable des corps acétoniques de l'urine.

Pour l'étude de l'équilibre acide-base du sang, l'analyse d'urine est insuffisante. Il faut considérer la réaction ionique et la réserve alcaline du sang, ainsi que la tension de l'acide carbonique alvéolaire.

Serrant le problème de plus près, ce sont ces trois notions que nous allons aborder; mais auparavant, nous jugeons utile de rappeler quelques définitions.

II. — Généralités sur l'équilibre acide-base du sang

Les techniques modernes

L'étude de la réaction du plasma sanguin n'est pas nouvelle; déjà en 1877 Walter calculait l'alcalinité du sang par la quantité de CO_2 qu'il pouvait contenir. Mais cette étude resta longtemps la propriété exclusive des physiologistes. Pourtant peu à peu la notion moderne d'équilibre acide-base (Eq. A.B.) s'est fait jour et s'est précisée grâce au développement des théories physico-chimiques (théorie des ions de Arrhenius surtout) et aux progrès parallèles des techniques. Aussi a-t-elle pu sortir du laboratoire de physiologie pour entrer dans le laboratoire de clinique où elle a maintenant acquis droit de cité. Une telle évolution, manifeste depuis quinze ans à peine, est due surtout aux travaux de biochimistes et de physiologistes danois, anglo-saxons et belges : Sorensen, Hasselbach, Michaelis, Henderson, Haldane, Van Slyke, Barcroft, Meakins et Davies, Bigwood, Dautrebande, etc..., pour ne citer que les plus émérites.

Il serait hors du cadre de cette étude de développer la question de l'Eq. A.B. du sang; nous renvoyons aux ouvrages indiqués à la fin de ce mémoire; ils contiennent eux-mêmes toutes les références utiles.

Il y a peu d'années encore deux notions paraissaient nécessaires et suffisantes pour l'étude de l'Eq. A. B. du sang : la concentration en ions hydrogène

(CH) et la réserve alcaline (R. A.) du plasma veineux. La réaction normale du sang étant menacée par deux dangers, l'alcalose et l'acidose, on concevait deux degrés dans chacun de ces états; le premier était caractérisé par la seule altération de la R. A., la CH restant constante (alcalose et acidose *compensées*); le second, correspondant à un déséquilibre plus profond, était caractérisé par l'altération simultanée de la R. A. et de la CH (alcalose et acidose *non compensées*). Dans le premier cas, éventualité la plus fréquente en clinique, les variations de la R. A. apparaissaient comme une mesure exacte de l'alcalose et de l'acidose, si bien que augmentation et diminution de la R. A. devenaient synonymes respectivement d'alcalose et d'acidose. Telle était, en 1917, la conception de Van Slyke et Cullen (19).

Ces notions avaient à peine diffusé dans le monde médical que déjà elles se modifiaient, tant le mouvement scientifique qui leur avait donné naissance progressait rapidement. C'est que des analyses plus approfondies de l'Eq. A. B. et de ses troubles venaient ajouter aux deux états entrevus tout d'abord — et que nous appelons aujourd'hui avec Haldane (20) *acidose et alcalose non gazeuses* — deux nouveaux états, *l'acidose et l'alcalose gazeuses*.

Dès lors, quatre éventualités, et non plus deux, apparaissaient possibles : leur notion est indispensable à la compréhension de notre étude.

Rappelons donc avec Van Slyke (21) et Bigwood (18) que selon l'équation de Henderson (22)

$$C_H = K \times \frac{CO^3 H^2}{CO^3 H Na} \quad (1)$$

l'Eq. A. B. est subordonné au système tampon principal du sang; ce système est lui-même exprimé par la relation

acide carbonique libre du sang

acide carbonique combiné du sang, c.-à-d. des bicarbonates

La réaction du sang dépend de la valeur respective de ces deux facteurs et l'étude de l'équilibre acide-

base se ramène à l'analyse du rapport $\frac{CO^3 H^2}{CO^3 H Na}$

et des divers facteurs susceptibles d'en modifier la valeur. Chaque fois que la valeur du rapport augmente il y a acidose, chaque fois qu'elle diminue il y a alcalose. Or, la théorie prévoit et l'expérience vérifie que le rapport précédent peut être altéré de quatre façons différentes selon que l'altération initiale d'un des deux facteurs consiste dans une augmentation ou dans une diminution; c'est ce qu'expriment les lignes suivantes :

Dans un premier cas, il y a diminution initiale du taux des bicarbonates, c'est-à-dire du dénominateur, — *c'est l'acidose non gazeuse* (type diabète et néphrite).

Dans un deuxième cas, il y a élévation initiale du taux des bicarbonates, c'est-à-dire du dénominateur : *c'est l'alcalose non gazeuse* (type ingestion de bicarbonate de soude à fortes doses ou tétanie gastrique).

(1) K étant la constante de dissociation, d'ionisation, de l'acide carbonique.

Dans un troisième cas, il y a rétention initiale de l'acide volatil, c'est-à-dire rétention de l'acide carbonique alvéolaire par insuffisance de la ventilation pulmonaire; il y a donc élévation primitive du numérateur : c'est l'*acidose gazeuse* telle que nous la trouverons au cours de la tuberculose pulmonaire étendue.

Dans un quatrième cas enfin, il y a échappement excessif de l'acide carbonique, c'est-à-dire diminution initiale de l'acide carbonique ou encore diminution primitive du numérateur: c'est l'*alcalose gazeuse* telle qu'on l'observe dans les états d'anoxémie (mal des montagnes, etc...).

De plus, dans chacun de ces cas, deux éventualités sont possibles selon que l'altération du facteur en cause est *compensée ou non compensée* par une réaction en sens parallèle de l'autre facteur. Si cette réaction compensatrice est suffisante, le rapport entre l'acide carbonique libre et l'acide carbonique combiné du sang reste constant et la concentration en ions H du sang n'est pas affectée; dans le cas contraire elle est altérée.

En somme acidose et alcalose peuvent être non gazeuse ou gazeuse, chacun de ces quatre états pouvant être compensé ou non, ce qui fait avec l'état normal *neuf conditions possibles de l'Eq. A. B. du sang*.

Le bref exposé que nous venons de faire montre assez combien la notion d'Eq. A. B. s'est étendue et laisse entendre que les techniques employées d'abord (calcul de la CH et de la R. A.) sont devenues insuffisantes pour l'analyse des divers états possibles de

l'Eq. A. B. On trouvera dans le magistral rapport de Dautrebande (23) sur l'Acidose une mise au point lumineuse de la question de l'Eq. A. B. et un exposé complet des méthodes de détermination : méthodes directes s'adressant au pH sanguin et méthodes indirectes ou fonctionnelles portant sur la tension du CO_2 alvéolaire, la teneur des urines en NH_3 et en acides titrables, etc., méthodes moins rigoureuses que les premières, mais utiles pour les compléter. De sorte qu'actuellement, « il est préférable d'étudier conjointement toutes les fonctions chargées de lutter contre les modifications de l'Eq. A. B. et susceptibles de donner naissance à un déséquilibre ionique, avant de tirer une conclusion quant au mécanisme de ce déséquilibre ». (Dautrebande).

On comprendra dès lors que la détermination du pH et de la R. A. ne pourront nous suffire au cours de notre étude sur l'Eq. A. B. du sang ; nous serons amené notamment à faire état d'une autre notion : la tension de l'acide carbonique alvéolaire. Mais avant d'aborder l'étude de la R. A., du pH et du CO_2 alvéolaire au cours de la tuberculose, nous allons exposer quelques généralités relatives à ces trois facteurs.

A. — *La réserve alcaline*

DÉFINITION. — On sait que l'acide carbonique libre circule dans le sang sous une tension telle qu'il convertit automatiquement en bicarbonate de soude toutes les bases non fixées par d'autres acides ; par suite, le bicarbonate représente un capital de bases

non immobilisées par les acides fixes et existant en excès dans le sang, capital en réserve pour la neutralisation ultérieure d'acides éventuels ; c'est là la R. A. telle que l'ont définie Van Slyke et Cullen (19), en 1917.

TECHNIQUES. — Nous en connaissons deux :

1° La première, celle de Van Slyke et Cullen (19), consiste à calculer la capacité du plasma en CO_2 combiné, c'est-à-dire en bicarbonate, sous une pression étalon de 40 millim. Hg. qui représente la pression normale du CO_2 alvéolaire. Pour cela, après avoir saturé le plasma en CO_2 à la pression indiquée, on en libère le CO_2 total par acidification dans une ampoule graduée où l'on réalise le vide à l'aide d'une colonne de mercure et on calcule le taux du CO_2 combiné au moyen du chiffre obtenu. La mesure est simple et ne nécessite que 1 cmc. de plasma. On peut se servir de l'un ou l'autre appareil de Van Slyke : appareil volumétrique (19 et 30) le premier en date et le plus répandu, ou appareil manométrique (31).

2° Ultérieurement, divers physiologistes ont reproché à cette méthode d'employer le plasma, c'est-à-dire de ne pas donner une idée exacte du pouvoir tampon du sang (1) ; ils ont montré que la réserve alcaline était plus exactement évaluée par l'analyse

(1) Puisque vu l'absence de globules rouges au moment de l'équilibration du plasma avec le CO_2 , l'échange d'acide ne peut se faire entre les deux constituants du sang (Dautrebande).

du sang total (1) ; aussi considère-t-on actuellement (Dautrebande, etc...) que la réserve alcaline véritable est figurée par *la courbe de dissociation de l'acide carbonique* telle qu'elle a été établie par Christian-sen, Douglas et Haldane (32).

Cette courbe exprime la relation existant entre une pression donnée de CO_2 et la quantité de CO_2 absorbée sous cette pression par le sang ; c'est, en d'autres termes, le pouvoir de combinaison du sang en CO_2 pour des pressions déterminées de CO_2 . Normalement, elle est constante chez le même individu. Pour une pression de 40 millim. de CO_2 , 100 volumes de sang artériel humain absorbent environ 50 volumes de CO_2 (2).

Des deux méthodes, la première est la plus simple, la plus répandue et quoique moins rigoureuse que la seconde, elle s'est montrée d'une utilité incontestable dans les laboratoires de cliniques.

VALEUR NORMALE. — Le chiffre de R. A. tel qu'il est donné par la méthode de Van Slyke exprime le nom-

(1) Ou l'analyse du plasma vrai (true serum), c'est-à-dire du plasma d'un sang soumis à différentes pressions de CO_2 et centrifugé seulement après cette équilibration.

(2) Pour construire cette courbe, il faut déterminer la capacité en CO_2 du sang artériel pour différentes pressions de CO_2 ; on soumet dans un tonomètre plusieurs échantillons du sang à diverses pressions de CO_2 et on analyse la capacité en CO_2 correspondante. La pression de CO_2 est déterminée au moyen de l'appareil de Haldane à analyse des gaz respiratoires (27) et la capacité en CO_2 correspondante au moyen de l'appareil de Haldane à analyse des gaz du sang (28). On obtient ainsi différents points qui permettent de construire la courbe de dissociation de CO_2 , que l'on compare ensuite à la courbe physiologique normale.

bre de centimètres cubes de CO_2 combiné à 0° et à 760 millim. pour 100 centimètres cubes de plasma. Les premiers travaux américains ont donné à la R. A. les limites physiologiques de 53 et 77 ; nous avons déjà dit dans nos publications antérieures sur la R. A. (33) que cette limite supérieure nous paraissait exagérée et que chez l'adulte sain, au repos et à jeun, la R. A. nous avait paru le plus souvent se tenir entre 52 et 56, dépassant rarement 62. Aussi, considérons-nous qu'un taux supérieur à 65 ou inférieur à 50 est anormal.

B. — *La concentration en ions hydrogène ; le pH*

DÉFINITION. — On sait que la concentration en ions H d'un liquide peut servir comme mesure de la réaction acide, neutre ou alcaline de ce liquide ; c'est là une application de la théorie de la dissociation électrolytique ou théorie des ions. Mais devant les difficultés d'exposition inhérentes à la grandeur des nombres nécessaires pour exprimer la concentration en ions H et pour simplifier les calculs, Sorensen a été amené à employer la notation logarithmique et à remplacer le chiffre de la concentration en ions H par le logarithme de l'inverse de ce chiffre, c'est-à-dire, par la valeur $\log. \frac{1}{H}$ qu'il a appelé exposant d'hydrogène ou pH. Le pH représente donc le logarithme de l'inverse de la concentration en ions-grammes hydrogène par litre.

Suivant la notation de Sorensen, l'eau pure, qui exprime la neutralité absolue et pour laquelle con-

ont aussi une concentration de 1×10^{-7} . La neutralité est figurée par pH 7 (1) et l'échelle des réactions possibles s'étend de 0 à 14 ; tous les pH inférieurs à 7 correspondent à la zone des réactions acides ; tous les pH supérieurs à 7 correspondent à la zone des réactions alcalines. Ici il ne faut pas perdre de vue la relation suivante : lorsque la concentration en ions H d'une solution augmente, c'est-à-dire lorsque son acidité augmente, son pH diminue ; et inversement lorsque la concentration en ions H diminue, c'est-à-dire, lorsque l'alcalinité augmente, le pH augmente.

Remarquons enfin que le produit des ions H et OH restant toujours constant

$$\text{(loi des masses : } \frac{H \times OH}{H^2O} = \text{constante)}$$

la concentration en ions H ou le pH suffisent à exprimer toutes les réaction acides, neutres ou alcalines et on peut négliger le calcul des ions OH.

TECHNIQUES. — Trois méthodes courantes permettent le calcul du pH ; nous ne pouvons que les signaler :

1° *Méthode électrométrique.* — Son principe est le suivant : la différence de potentiel entre deux électrodes d'hydrogène plongeant l'une dans la solution

(1) Plus exactement 7,07. L'expérience déduite des travaux de Van Hofft a montré que le pH varie de 0 à 14,14.

à étudier et l'autre dans une solution de pH connu, est proportionnelle au rapport des concentrations en ions H de ces deux solutions ; on peut donc à partir de la concentration de la seconde, trouver celle de la première. *L'instrumentation* se compose essentiellement d'une électrode à hydrogène, dont il existe divers types, d'une électrode au calomel et d'un potentiomètre. La méthode est assez compliquée, susceptible de nombreuses causes d'erreur ; mais entre des mains entraînées elle peut donner des résultats rigoureux.

2° *Méthode colorimétrique*. — Elle utilise les indicateurs colorés et elle est basée sur ce fait que les solutions d'indicateurs présentent des teintes différentes selon la teneur en ions H du milieu. On dispose de toute une gamme d'indicateurs ayant chacun un point de virage différent et correspondant à un pH déterminé ; on peut explorer ainsi tous les degrés de l'échelle des réactions. Le technique consiste essentiellement à comparer le milieu étudié avec des tubes étalons de pH connu, l'indicateur étant présent à la même concentration dans les tubes à comparer et dans les tubes étalons. Cette méthode est beaucoup plus simple que la précédente, mais elle est moins rigoureuse.

On trouvera tous les détails techniques relatifs aux deux méthodes dans les ouvrages de Clark (24), Michaelis (traduction française, 25) et Vincent (26).

3° *Méthode indirecte appliquant la formule de Has-*

selbach. — Nous rappelons brièvement que selon cette formule

$$\text{pH} = 6,1 + \log. \frac{\text{CO}_2 \text{ combiné}}{\text{CO}_2 \text{ libre}}$$

Le calcul du pH revient donc à déterminer :

a) Le taux du CO₂ libre, dissous dans le sang artériel, qui s'obtient en déterminant la pression du CO₂ alvéolaire au moyen de l'appareil de Haldane (27), pour analyse des gaz de la respiration.

b) Le taux du CO₂ combiné du sang artériel; pour cela, on évalue le CO₂ *total* du sang au moyen de l'appareil de Haldane (28) pour analyse des gaz du sang; du chiffre obtenu, on retranche le chiffre du CO₂ *libre* obtenu dans l'opération précédente et on obtient le CO₂ *combiné*.

Dès lors, on peut appliquer la formule de Hasselbach.

Cette méthode apparaît actuellement comme la plus rigoureuse.

VALEUR NORMALE DU pH SANGUIN. — Dans les conditions normales d'équilibre acide-base, le pH sanguin oscille dans des limites remarquablement étroites.

De nombreux travaux ont établi que le pH du sang veineux humain réduit à 38° se maintient entre 7,30 et 7,40 (1). Nous ne considérerons donc comme anor-

(1) Hasselbach 7,36, Parsons 7,38, Donagan et Parsons, 7,37, Bigwood 7,32 à 7,40, Christiansen, Douglas et Haldane (39), 7,32. L'acidose et l'alcalose les plus prononcées et rapportées par les auteurs correspondent respectivement à 6,8 et 7,8. Normalement les valeurs extrêmes du pH sont beaucoup plus rapprochées; elles ne diffèrent guère de plus d'une unité à la première décimale (Bigwood, 29).

males que les valeurs nettement inférieures ou supérieures à ces chiffres.

C. — *La tension de l'acide carbonique alvéolaire*

On sait que CO_2 se trouve dans l'alvéole pulmonaire sous une tension qui est égale à celle du CO_2 libre du sang artériel (Krogh, 34). La connaissance de cette tension intervient dans l'étude de l'Eq. A. B. (1) ; en effet, la tension du CO_2 alvéolaire augmente dans l'acidose gazeuse et dans l'alcalose non gazeuse, tandis qu'elle diminue dans l'alcalose gazeuse et l'acidose non gazeuse. On voit de suite qu'une même altération de ce facteur est commune à des états opposés et que, par suite, sa seule connaissance est insuffisante à caractériser l'Eq. A. B. d'un sujet donné. Mais on constatera, dans la partie synthétique de notre exposé, que *cette notion prend toute sa valeur lorsqu'elle est rapprochée des notions précédentes : pH et R. A.*

TECHNIQUE. — La technique la plus simple et la plus précise est celle indiquée par Haldane et Priestley (35) ; ou utilise l'appareil de Haldane pour analyse des gaz respiratoires ; pour les détails, on se reportera à l'ouvrage de Haldane (27) et à celui de Meakins et Davies (36).

(1) Rappelons que l'analyse du CO_2 alvéolaire était déjà pratiquée avant la recherche de la R. A. comme moyen d'étude de l'Eq. A. B.

VALEUR NORMALE. — Normalement et au repos, l'air alvéolaire contient environ 5,6 % de CO_2 (Haldane et Priestley, 35), ce qui correspond (Paul Bert, 37) à environ 40 millim. de Hg (42,5 mill.).

III. — Les données actuelles sur l'équilibre acide-base du sang chez les tuberculeux pulmonaires

Ayant rappelé les techniques indispensables à notre étude, nous allons exposer les données que, grâce à elles, on possède sur l'Eq. A. B. des tuberculeux ; nous les envisagerons d'abord séparément, puis, dans un aperçu synthétique, nous les rapprocherons les unes des autres, afin de les interpréter.

A) ETUDE ANALYTIQUE

Elle portera sur la réserve alcaline, le pH, la tension de l'acide carboniqué alvéolaire.

I. — *La réserve alcaline*

Nombre de maladies (diabète, néphrites, affections digestives, etc...) avaient déjà fait l'objet de recherches méthodiques de R. A., alors qu'il n'existait encore aucune analyse en série de la R. A. au cours de la tuberculose.

Lœwy, Kraus et Chvostek (40), Pottenger (41), à la suite de quelques déterminations, avaient cru trouver une légère diminution de la R. A. ; quelques auteurs pensaient avec eux, *par analogie* avec d'au-

tres maladies infectieuses, que plusieurs facteurs (anémie, infections secondaires, hémoptysies, etc...) devaient concourir, tout au moins à la fin de la maladie, à un état d'acidose ; mais les mémoires comme celui de Whitney (42), en 1917, n'apparaissaient guère démonstratifs et aucun auteur n'avait fait la preuve de cette acidose.

Hachen (43) le premier à notre connaissance, publiait, en 1922, une étude en série de la R. A. recherchée par la méthode de Van Slyke dans le plasma veineux de tuberculeux. En règle générale, écrivait-il, on ne constate aucune diminution de la R. A. tant que les lésions ne sont pas très avancées ; la R. A. diminue lentement à mesure que la mort approche, pour atteindre un minimum de 50 ; dans 13 cas où l'autopsie montra des lésions pulmonaires très étendues, la moyenne de la R. A. fut de 56. L'auteur concluait qu'à aucun moment il n'y a d'acidose notable dans la tuberculose pulmonaire.

En 1923, Dautrebande et Davies (44) signalaient que la R. A. était normale chez les tuberculeux porteurs de lésions *localisées* au sommet ; par contre, chez 6 tuberculeux porteurs de lésions chroniques *étendues* des deux poumons, ils trouvaient une R. A. accrue en moyenne de 9 %. Ces faits étaient de nouveau affirmés par Dautrebande (45) peu après.

La même année, Sweany (46) rapportait des valeurs, les unes normales, les autres légèrement augmentées ; à aucun stade de la maladie la R. A. n'avait été trouvée diminuée.

Nous-même (47), en 1924, ignorant d'ailleurs en-

core les travaux précédents, avons recherché la R. A. chez 30 phtisiques présentant les formes anatomo-cliniques les plus diverses, dont certaines étaient très avancées, et nous écrivions n'avoir jamais trouvé ce facteur diminué.

Peu après, au XVIII^e Congrès français de Médecine, nous apportions, avec notre maître le Professeur agrégé Cordier (48), les résultats d'analyses faites selon la méthode de Van Slyke sur le plasma veineux de 87 tuberculeux. Nous répartissions nos résultats en quatre groupes :

1° *Dans 12 cas, la R. A. est normale*, les taux observés se trouvant entre 51 et 55 ; ces cas correspondent à des lésions peu étendues, la plupart unilatérales, apicales, peu ou pas fébriles.

2° *Dans 60 cas, la R. A. est augmentée*, supérieure à la moyenne physiologique de 55 ; les taux observés se répartissent ainsi :

21 entre 55 et 60

34 entre 60 et 70

4 entre 70 et 80

1 à 92

Ces cas correspondent tous à des lésions étendues fibro ou ulcéro-caséuses, presque toutes évolutives et fébriles ; sur les 60 malades, 20 sont morts moins de deux mois après l'analyse, ayant tous des lésions ulcéro-caséuses vérifiées à l'autopsie.

D'une façon générale, mais non absolue, les lésions pulmonaires (fibreuses, caséuses, cavitaires, emphysemateuses, œdémateuses) et les lésions pleurales

(symphyse, épanchement, pneumothorax spontané ou artificiel) étaient d'autant plus étendues que la R. A. était plus élevée. Les 5 sujets ayant les R. A. les plus élevées avaient des lésions extrêmement étendues, qui furent vérifiées peu après chez 4 d'entre eux :

- R. A. à 71 : lésions ulcéro-caséuses bilatérales très étendues ;
— 76 : lésions ulcéro-caséuses bilatérales très étendues ;
— 74 : lésions ulcéro-caséuses avec énormes cavernes ;
— 92 lésions ulcéro-caséuses avec énormes cavernes.

3° Dans 5 cas, la R. A. est diminuée, inférieure à 50, mais ne descendant pas au-dessous de 47 ; l'abaissement est donc minime. Il s'agissait de sujets très gravement atteints et tous morts dans le mois qui a suivi ; l'un d'eux ayant une R. A. de 48,2 est mort deux heures après la prise de sang.

4° Enfin, dans 10 autres cas, la R. A. est normale, oscillant entre 52 et 55 ; les 10 malades avaient des lésions pulmonaires étendues et 7 sont morts dans les deux mois qui ont suivi.

Nous reviendrons plus loin sur ces résultats pour les interpréter. Mais, dès maintenant, nous voulons mettre en évidence le fait suivant : *il y a une relation très nette entre l'étendue des lésions pulmonaires, quelque soit leur type anatomique, et l'élévation de la R. A.* En effet, la R. A. est normale lorsque les

lésions sont peu étendues (groupe 1), elle est *augmentée lorsque les lésions le sont davantage* (groupe 2). Elle n'est abaissée que rarement (groupe 3) et seulement dans certains cas où la mort est proche, c'est-à-dire où les mécanismes régulateurs de l'Eq. A. B. doivent être altérés (*décompensation*).

10 malades (groupe 4) n'ont pu être rangés dans les trois groupes précédents ; ils avaient tous des lésions étendues et très nettement évolutives.

On peut penser que la R. A. recherchée antérieurement chez ces sujets aurait été trouvée supérieure à la normale, que par contre ultérieurement nous l'aurions trouvée diminuée, bref que ces sujets étaient à cheval sur les groupes 2 et 3, évoluant vers ce dernier groupe, c'est-à-dire vers la décompensation finale.

On peut admettre aussi qu'il y a des cas où se neutralisent les influences contraires de divers facteurs ; en effet, trop de facteurs peuvent influencer la R. A. pour exiger que chez nos 87 malades celle-ci ne soit affectée que par le fonctionnement des poumons ; il faut tenir compte du travail digestif (bien que nos sujets soient à jeun), de la fièvre, des sueurs, etc. Ce groupe, qui d'ailleurs ne correspond qu'à 10 cas sur 87, montre qu'ici comme dans toutes les recherches biologiques tout n'est pas « schématique ».

A propos de la R. A. chez les tuberculeux, nous tenons à mentionner un fait particulier et que nous n'avons pas encore vu signaler : il est relatif aux *diabètes compliqués à la fois d'acidose et de tuberculose pulmonaire*. Dans ces conditions, on voit

associés deux processus, l'un d'acidose non gazeuse (acidose diabétique), l'autre d'acidose gazeuse (tuberculose pulmonaire), qui ont sur la R. A. un effet diamétralement opposé ; l'acidose non gazeuse tendant à diminuer la R. A. et l'acidose gazeuse tendant à l'augmenter par un mécanisme compensateur (p.201). On conçoit que, dans ces conditions, la R. A. n'a plus sa valeur habituelle comme test d'acidose diabétique. Nous reviendrons sur l'utilité clinique de ce fait, page 269.

II. — *Le pH*

Les travaux relatifs au pH du sang au cours de la tuberculose en général sont très peu nombreux et de date récente. C'est en 1923 que nous avons commencé des recherches sur le sujet.

Nous avons de parti pris laissé de côté toute recherche sur la réaction ionique du sang au cours de la *tuberculose expérimentale* des animaux de laboratoire, en raison des variations considérables de l'Eq. A. B. que présentent normalement ces animaux. Hawkins (49) a recherché ces variations physiologiques ; chez 12 *cobayes*, le pH variait de 7,18 à 7,56 ; non seulement il y a une grande différence entre les divers cobayes, mais de plus une détermination faite à 48 heures d'intervalle sur le même animal montre une fluctuation très marquée ; chez le *lapin*, le pH varie de 7,26 à 7,58 ; il en résulte que ces animaux ne sont pas satisfaisants pour des expériences sur l'étude de l'Eq. A. B.

Avec notre maître le Professeur agrégé Cordier,

nous nous sommes adressés uniquement à la tuberculose pulmonaire humaine et nous avons apporté au XVIII^e Congrès français de médecine (48) les résultats de nos analyses. Celles-ci ont été effectuées sur le plasma veineux, par la méthode électrométrique, avec les électrodes à hydrogène de Michaelis et de Sanié Vincent, et le potentiomètre de Kling et Lasieur (1). Nous n'ignorons pas que la technique et l'appareil employés sont sujets à des erreurs ; toutefois, nous avons opéré sur un nombre suffisant de sujets et nous avons obtenu des résultats suffisamment concordants pour pouvoir considérer nos moyennes comme valables.

L'étalonnage de notre technique, fait au préalable sur le sang de plusieurs sujets d'apparence normale, nous a donné des pH s'échelonnant entre 7,35 et 7,45; certains auteurs ayant fixé la limite inférieure normale du pH à 7,30, nous ne considérons comme pathologiques dans notre statistique que les pH inférieurs à 7,30 ou supérieurs à 7,45. Nos chiffres représentent les pH réduits à la température de 37°5.

Nous rapportons les déterminations de pH faites le matin chez 45 tuberculeux des deux sexes, à l'hôpital, au lit et à jeun :

1° *Dans 23 cas, le pH est normal.* Dans 7 cas, il s'agissait de lésions pulmonaires localisées, la plupart apicales, peu ou pas évolutives, peu ou pas fébriles ; les pH observés s'échelonnant entre 7,33 et 7,44. Dans les 16 autres cas, les lésions étaient nota-

(1) Cet appareil a été mis à notre disposition par M. Auguste Lumière qui a droit à toute notre reconnaissance.

blement plus étendues, la plupart bilatérales, et fébriles ; deux mois après, cinq malades étaient morts, quatre autres en pleine évolution ; ici, les pH s'échelonnaient entre 7,30 et 7,44.

2° Dans 19 cas, le pH est anormalement élevé ; il y a alcalose. Tous ces cas correspondent à des lésions pulmonaires très étendues, bilatérales, évolutives, ulcéro-caséeuses ou fibro-caséeuses, accompagnées des signes d'intoxication classiques. Deux mois après, 10 malades étaient morts, présentant à l'autopsie des lésions ulcéro-caséeuses considérables ; les 9 autres continuaient à évoluer. Le pH s'est trouvé huit fois entre 7,47 et 7,49, huit fois entre 7,50 et 7,56, une fois à 7,58, deux fois à 7,61. Le pH 7,58 fut observé chez une femme morte six jours après, avec de grosses cavernes. Les pH 7,61 furent trouvés l'un chez une femme à la fois phthisique et diabétique morte 24 jours après, l'autre chez un sujet très dyspnéique ayant les poumons littéralement envahis de râles d'œdème et pour lequel le diagnostic porté fut celui de : Tuberculose péribronchique et ganglionnaire avec œdème pulmonaire (1).

3° Dans 3 cas, le pH est anormalement bas. Dans le premier cas, il était à 7,21 ; le sujet, très cachectique, inanitié, est mort deux heures après. Dans les deux autres cas, il était à 7,29 ; un des malades est mort 14 jours après, l'autre est mort six jours après, très inanitié, par suite d'une laryngite dysphagique.

(1) Ajoutons que la R. A. était alors à 78,7. Les signes d'œdème pulmonaire furent transitoires ; 3 mois et demi après le sujet quittait l'hôpital avec des signes étendus de sclérose pulmonaire, ayant un pH à 7,44 et une R. A. à 69.

1° D'autre part, nous avons recherché *le pH à différentes reprises chez neuf malades*. Chez six d'entre eux, tous évolutifs, le pH, et par suite *l'alcalinité du sang ont augmenté à mesure que la maladie s'aggravait*. Chez deux autres, le pH s'est abaissé à mesure que l'état anatomo-clinique s'améliorait. Chez le neuvième enfin, il n'y a eu qu'une modification minime du pH, malgré l'évolution mortelle. Ces faits sont consignés dans le tableau suivant :

Nos	Date de l'analyse	pH	Forme anatomo-clinique et évolution
1	25 mars 18 avril	7,47 7,55	Tub. ulcéro-caséreuse. Mort 21 avril.
2	23 avril 26 mai	7,51 7,61	id. Mort 9 juin.
3	18 avril 9 mai	7,36 7,41	Tub. fibro-caséreuse évolutive.
4	3 mai 15 juin 6 juillet	7,42 7,53 7,50	id.
5	31 mars 2 mai	7,33 7,42	id.
6	18 avril 7 mai 6 juin	7,42 7,53 7,53	Pneumonie caséreuse traitée par pneumothorax artificiel; épanchement pleural.
7	29 mars 15 mai	7,49 7,44	Tub. fibro-caséreuse; poussée évolutive en mars; grosse amélioration en mai.
8	28 avril 11 juillet	7,61 7,44	Tub. péribronchique et ganglionnaire avec œdème pulmonaire subaigu et très étendu le 28 avril. Très amélioré en juillet.
9	19 avril 29 mai	7,47 7,46	Tub. ulcéro-caséreuse. Mort 24 juin.

Tels sont les résultats bruts de nos recherches : nous les interpréterons au chapitre suivant.

Peu après nous, Dautrebande (50) publiait trois analyses de pH portant sur le plasma artériel de tuberculeux à lésions étendues ; le pH était normal (7,33 et 7,36), comme dans notre groupe 1. Il rapportait aussi l'élévation progressive (de 7,33 à 7,40) du pH chez un tuberculeux en évolution.

Enfin, des résultats précédents, nous devons rapprocher ceux obtenus dans le domaine expérimental par F. Arloing, Cluzet et Kofman (51). Les auteurs ont mesuré, par la méthode électrométrique, le pH du sang de cobayes tuberculisés ; ils concluent de leurs recherches qu'au cours de l'évolution de la tuberculose expérimentale, la concentration du sang en ions H se modifie en général dans le sens d'une augmentation de l'alcalinité ; cette modification comporte des irrégularités individuelles et de plus la variation constatée ne suit pas une marche régulièrement progressive chez tous les cobayes. L'augmentation de l'alcalinité commence à se manifester avec quelque netteté vers le second mois, pour atteindre ses chiffres les plus élevés au moment de la généralisation de l'infection.

III. — *La tension de l'acide carbonique alvéolaire*

Dautrebande (44 et 45) a trouvé qu'elle était normale (40 millim.) chez les sujets atteints d'une lésion discrète, localisée ; et que, par contre, elle était augmentée (42 à 45 millim.) chez les individus à lésions étendues d'un ou de deux poumons,

Le premier de ces faits explique le second ; l'augmentation du CO_2 alvéolaire est liée à l'étendue des lésions qui nuisent à la bonne aération de la surface respiratoire, d'où *réten-tion d'acide carbonique*. Il s'agit donc là d'une *acidose gazeuse*, état bien connu actuellement et commun à toutes les pneumopathies (emphysème, pneumonie, etc.), qui apportent un obstacle mécanique aux échanges respiratoires.

Mais un tel état n'est pas immuable. Déjà, dans leur première communication, Cordier et P. Delore (48), pressentant l'*alcalose gazeuse* pour expliquer l'augmentation du pH à un certain stade de la maladie, écrivaient : « Rien ne s'oppose physiologiquement à ce que, au cours de la tuberculose pulmonaire, se produisent un état d'acidose gazeuse, puis un état d'alcalose gazeuse ». Effectivement, Dautrebande (50), faisant chez certains sujets des analyses successives, a pu constater que le CO_2 alvéolaire s'abaissait au cours de la maladie et que l'acidose gazeuse était remplacée par de l'alcalose gazeuse ; cet état, nous l'avons déjà dit, est dû à un *échappement excessif d'acide carbonique par surventilation, pulmonaire* ; nous discuterons, au chapitre suivant, la cause de cette surventilation.

B) ETUDE SYNTHETIQUE

Nous avons exposé les principales techniques nécessaires à l'étude de l'Eq. A. B. du sang chez les tuberculeux et les résultats bruts qu'elles ont donnés ; il nous reste à interpréter ces résultats et pour cela à en présenter une étude d'ensemble.

D'ores et déjà, un fait aura frappé le lecteur : c'est le rôle dominant joué par l'étendue plus ou moins grande des lésions pulmonaires. Aussi, et pour simplifier notre exposé, allons-nous prendre l'exemple schématique d'un sujet qui serait suivi du début à la fin d'une tuberculose régulièrement évolutive ; chaque étape de notre exposé sera illustrée par un tableau de nos analyses (R. A. et pH du plasma veineux) (1).

I. — Au stade initial de la maladie, les dégâts pulmonaires sont limités ; la tension du CO_2 alvéolaire, la R. A., le pH gardent leur valeur physiologique ; le fonctionnement respiratoire n'est pas altéré ; l'Eq. A. B. est normal.

Tableau I

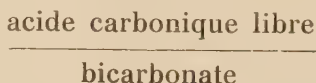
Lésions pulmonaires limitées		
Equilibre acide-base normal = R. A. et pH normaux		
Nos	R. A.	pH
1	53,7	7,33
2	51,4	7,34
3	53,0	7,41
4	50,7	7,32
5	52,5	7,42
6	51,6	7,42

(1) C'est à dessein, pour ne pas surcharger notre exposé, que nous ne faisons pas mention dans notre étude de la courbe de dissociation du CO_2 du sang et de la contenance en CO_2 du sang artériel ; nous renvoyons aux publications de Dautrebande (44) et Meakins et Davies (36).

II. — A un stade ultérieur, les lésions sont plus étendues, souvent bilatérales ; la ventilation est moins bonne, CO_2 s'accumule dans les alvéoles, où sa tension augmente : il y a *acidose gazeuse*. Par ailleurs, on trouve la *R. A. augmentée*, et le *pH normal*. *Quel lien y a-t-il entre ces trois faits ?*

Pour interpréter ceux-ci, il faut rappeler que la concentration en ions H du sang est réglée par l'équilibre

libre $\frac{\text{acide}}{\text{base}}$ c'est-à-dire pratiquement par le jeu du système tampon principal du sang



en d'autres termes la C_H est fonction du rapport

$$\frac{\text{CO}_3 \text{ H}^2}{\text{CO}_3 \text{ H Na}} . \text{ Or, tous les facteurs de régulation de}$$

l'Eq. A. B. (sanguin, bulbaire, rénal, hépatique) sont orientés vers le maintien de ce rapport à une valeur constante (L. J. Henderson, 23, Y. Henderson et Haggard, 52) ; aussi, toute modification des termes du rapport est-elle immédiatement suivie d'une modification parallèle de l'autre terme qui a pour but de maintenir constant le rapport, de compenser le déséquilibre acide-base et par suite de maintenir la C_H (ou le pH) à son taux normal.

Or, toute acidose gazeuse, et notamment celle de la tuberculose étendue, est par définition même caractérisée par l'élévation du numérateur CO_3H_2 du

rapport précédent (accumulation d'acide carbonique dans les alvéoles pulmonaires et par suite dans le sang artériel) (1). Il en résulte que le dénominateur CO^3HNa est l'objet d'une réaction compensatrice et augmente à son tour. La R. A. s'élève donc, l'acidose gazeuse est compensée, le rapport $\frac{\text{CO}^3 \text{ H}^2}{\text{CO}^3 \text{ H Na}}$ reste constant et la C_H inchangée.

Nous retrouvons bien là les trois termes énumérés plus haut : tension de l'acide carbonique alvéolaire augmentée, R. A. augmentée, pH normal. Ces faits sont maintenant bien établis (Dautrebande, Cordier et P. Delore) et sont illustrés par notre tableau II.

Tableau II

Lésions pulmonaires étendues Acidose gazeuse compensée = R. A. augmentée, pH normal		
Nos	R. A.	pH
1	55,6	7,32
2	58	7,38
3	63	7,41
4	63	7,44
5	59,6	7,36
6	67,9	7,32
7	57,4	7,44
8	71,6	7,33
9	56,4	7,42
10	58,2	7,42
11	69	7,44
12	58,2	7,41

(1) L'acide carbonique alvéolaire étant en équilibre avec l'acide carbonique artériel.

La R. A. recherchée isolément chez 36 autres malades à lésions également étendues a été trouvée supérieure à 55.

III. — A un stade plus avancé encore, on constate un fait nouveau : c'est la *diminution du CO^2 alvéolaire par hyperventilation pulmonaire* (Dautrebande, Meakins et Davies) ; l'acidose gazeuse de la phase précédente est remplacée par l'*alcalose gazeuse*. Par ailleurs, on trouve le *pH augmenté* (sang veineux : Cordier et P. Delore, sang artériel : Dautrebande) et la R. A. à un *taux variable*, le plus souvent un peu augmenté (11 fois sur 19), parfois diminué (2 fois), ailleurs normal (6 fois), comme le montre le tableau III. *Quelle relation y a-t-il entre ces faits ?*

Pour interpréter ceux-ci, il faut là encore faire appel à la physiologie de l'Eq. A. B. et considérer de nouveau que la concentration en ions H du sang est

fonction du rapport $\frac{\text{CO}^3 \text{ H}^2}{\text{CO}^3 \text{ H Na}}$ Or, l'alcalose gazeuse de la tuberculose est, comme toute alcalose gazeuse, caractérisée par définition même par l'abaissement du numérateur CO^3H^2 (échappement excessif de l'acide carbonique alvéolaire et par suite chute de l'acide carbonique libre du sang artériel). Dès lors, le dénominateur CO^3HNa (réserve alcaline) doit s'abaisser parallèlement pour compenser le déséquilibre, *sinon* la C^{H} du sang diminuera, ou, ce qui revient au même, *le pH augmentera*.

Or, nous avons constaté que dans les formes avancées de tuberculose, cet abaissement ne se produisait pas ou restait insuffisant ; la R. A. reste à un taux

normal ou plus souvent encore supérieur à la normale, comme dans le stade précédent ; il y a décompensation (1), d'où augmentation du pH. Les analyses que nous présentons dans le tableau III illustrent ces faits.

Tableau III

<i>Lésions pulmonaires très étendues et état général très altéré (Troisième période des classiques)</i>		
Alcalose gaz. mal compensée = R. A. abaissée rarement, pH augmenté (Hyperalcalinité sanguine)		
Nos	R. A.	pH
1	60,4	7,47
	64,2	7,55
2	47	7,47
3	56,6	7,47
4	60,6	7,51
5	48	7,48
6	56	7,53
7	64,8	7,56
8	54	7,51
9	51,3	7,58
10	59,2	7,61
11	55,1	7,53
12	59	7,53
13	63	7,46
14	50	7,50
15	52,9	7,48
16	56,1	7,55
17	57,8	7,51
18	51,9	7,47
19	52	7,51

(1) Cette décompensation n'est encore que partielle puisque le centre respiratoire bulbaire réagit encore en provoquant de la surventilation pulmonaire.

Remarquons que le stade de la maladie où nous avons trouvé le pH augmenté était toujours très avancé ; nous n'en voulons comme preuve que le fait suivant : les onze premiers malades du tableau précédent sont tous morts moins de deux mois après l'analyse ; les sept autres, que nous n'avons pu suivre, étaient en pleine évolution.

Nous ne saurions clore ce chapitre sans répondre à la question suivante : *quelle est la cause de la chute de tension du CO² alvéolaire et de l'alcalose gazeuse qui lui est consécutive ?* Dire que celle-ci est due, comme toute alcalose gazeuse, à une surventilation pulmonaire ne fait que reculer le problème : *quelle est la cause de cette hyperventilation ?*

Il est classique aujourd'hui que l'alcalose gazeuse appartient à tous les cas dans lesquels il y a *manque d'oxygène*, autrement dit encore *anoxémie*. Sous l'effet de cette « soif d'air », le poumon est sollicité par le bulbe à accroître sa ventilation, d'où alcalose gazeuse. D'une façon générale, cet état s'observe dans toutes les circonstances où la fonction de l'hémoglobine est insuffisante (Bigwood, 18). En fait, les analyses de Meakins et Davies (36) mettent en évidence ce besoin d'oxygène en montrant que chez certains tuberculeux la saturation oxygénée du sang artériel est très inférieure à la normale. *Chez les tuberculeux à lésions étendues, la saturation oxyhémoglobinée est manifestement inférieure à la normale (90 % en moyenne, au lieu de 97 %, Dautrebande, 22).* Le manque d'oxygène apparaît donc, sinon comme la cause exclusive, du moins comme une des causes de l'alca-

lose gazeuse des tuberculeux ; il semble lié à l'étendue des lésions pulmonaires ; Meakins et Davies ont constaté en effet que l'alcalose gazeuse était en général proportionnelle à l'étendue des lésions.

D'autres facteurs ont été invoqués à la base de cette hyperventilation : *hyperexcitabilité du réflexe de Hering-Breuer, diminution de l'élasticité des poumons* (Meakins et Davies). Dautrebande (50) a mis en cause la *diminution du débit cardiaque* (1) qu'il a constatée chez certains tuberculeux parallèlement à l'alcalose artérielle ; c'est par l'intermédiaire du fléchissement cardiaque, de la stase circulatoire consécutive et de l'hyperexcitation bulbaire par CO₂ en excès que se réaliserait la surventilation des tuberculeux, ainsi que cela se voit chez les cardiaques décompensés ; l'auteur belge a même pu suivre l'évolution de l'acidose gazeuse vers l'alcalose gazeuse, chez un tuberculeux à lésions étendues, parallèlement à la chute du débit cardiaque, et il conclue que l'Eq. A. B. de tels malades, après avoir été sous la dépendance des poumons, peut s'adapter dans un sens opposé à un trouble circulatoire.

IV. — A la période terminale de la tuberculose, l'Eq. A. B. présente une nouvelle altération, du fait de la *déficiencé du centre respiratoire bulbaire*.

(1) La technique de détermination du débit cardiaque a été décrite par Meakins et Davies (38). Chez l'individu sain au repos le débit cardiaque est d'environ 6,5 à 7 litres (38 et 39). Chez un tuberculeux à lésions étendues, Dautrebande (50) a vu le débit cardiaque passer de 5,60 à 3,75 en même temps que la pression du CO₂ alvéolaire passait de 46,1 à 35,9 millim. Hg. et le pH du sang artériel de 7,33 à 7,40.

Alors que, dans le stade précédent, celui-ci réagissait à l'anoxémie ou à l'hypercarbonie en provoquant une surventilation pulmonaire, on le voit incapable de jouer ce rôle lorsque l'agonie approche. Dès lors, l'excrétion pulmonaire de CO_2 devient insuffisante, CO_2 s'accumule dans le sang, le numérateur CO^3H^2 du rapport $\frac{\text{CO}^3\text{H}^2}{\text{CO}^3\text{HNa}}$ s'élève, l'acidose gazeuse fait place à l'alcalose gazeuse du stade précédent. La R. A. (CO^3HNa) peut augmenter à son tour (cas 1 et 2), mais dans tous les cas cette augmentation reste insuffisante ; la valeur du rapport s'élève donc et par suite aussi la concentration en ions H du sang qui en est fonction ; c'est-à-dire que le pH diminue. *La décompensation est totale* (cas 3 surtout) et il y a acidose gazeuse non compensée par mort du centre respiratoire bulbaire ; nous en rapportons trois exemples dans le tableau IV.

Tableau IV

Décompensation bulbaire terminale Acidose gazeuse non compensée, pH abaissé			
Nos	R. A.	pH	
1	68,6	7,29	mort 14 jours après mort 7 jours après mort 2 heures après
2	64,8	7,29	
3	42,2	7,21	

IV. — Valeur et conséquences physio-pathologiques des troubles de l'équilibre acide-base du sang chez les tuberculeux pulmonaires

Ainsi, les tuberculeux voient leur Eq. A. B. se modifier à mesure que leur mal évolue ; à l'équilibre normal du début succèdent un état d'acidose gazeuse compensée (pH inaltéré), puis d'alcalose gazeuse mal compensée (pH augmenté), enfin (pour la période terminale seulement) d'acidose gazeuse non compensée (pH diminué). *Quels sont la valeur et l'intérêt de ces notions nouvelles ? Ces troubles de l'Eq. A. B. ont-ils des répercussions physio-pathologiques ?* Telles sont les deux questions auxquelles nous devons maintenant répondre.

A. — Valeur

1° En premier lieu domine un fait qu'il convient de souligner : les modifications de l'Eq. A. B. du sang ne préexistent pas à la tuberculose ; elles sont d'abord *secondaires aux lésions pulmonaires et proportionnelles à leur étendue*. Nulles lorsque ces lésions sont limitées, elles apparaissent lorsque les dégâts pulmonaires sont assez étendus pour gêner l'expulsion de CO_2 . C'est l'étendue qui commande l'acidose gazeuse ; par là, la détermination de l'Eq. A. B. peut servir à l'étude de l'état fonctionnel du poumon chez les tuberculeux.

2° Il faut remarquer de plus que le *caractère anatomique des lésions pulmonaires n'entre pas en ligne de compte*. L'acidose gazeuse s'observe aussi bien dans la tuberculose étendue que dans l'emphysème pur ou la pneumonie lobaire ; au cours de la tuberculose elle-même, nous l'avons constatée aussi bien dans les formes fibreuses avec emphysème que dans les formes fibro ou ulcéro-caséeuses étendues. De même, l'alcalose gazeuse du stade suivant est commune à tous les états d'anoxémie et d'hyperpnée (mal de montagne, asthme, tachypnée volontaire, etc.). Il n'y a donc là aucune caractéristique, aucune particularité propre à l'infection tuberculeuse elle-même ; c'est une affaire de localisation pulmonaire.

3° Nous insistons en outre sur le fait qu'il n'y a pas de relation apparente entre l'état de l'Eq. A. B. du sang et le caractère évolutif ultérieur d'une tuberculose ; on ne peut donc en tirer de données pour le pronostic. *Au début d'une tuberculose pulmonaire, nous avons toujours trouvé l'Eq. A. B. du sang normal, que la maladie doive évoluer ou non ultérieurement*. Plusieurs fois, nous avons constaté le rétablissement d'un Eq. A. B. troublé chez des tuberculeux en voie d'amélioration, à la fin d'une poussée évolutive par exemple ; mais ce rétablissement s'est toujours montré secondaire aux modifications anatomocliniques ; il ne les a jamais précédées.

4° Par là, nous sommes en mesure de répondre aux auteurs cités au début de ce chapitre (p. 170 à 174). Nous avons vu que nombreux étaient ceux qui considéraient le changement de réaction du sang comme

jouant un rôle déterminant en tuberculose ; nous avons dit que les partisans de l'hyperalcalinité et ceux de l'hypoalcalinité sanguines s'affrontaient ; les premiers, les plus nombreux, soutenant avec Gautrellet, Canter, etc., que le terrain tuberculeux est hyperalcalin et que l'augmentation de l'alcalinité sanguine est la cause première de la maladie. *La question était en suspens depuis 30 ans, n'ayant été abordée qu'indirectement par des analyses d'urine.*

Des faits précis, mesurables et portant directement sur le sang, sont maintenant acquis. On sait que la notion la plus importante au point de vue de l'Eq. A. B. du sang est celle de la réaction « actuelle », ou réaction ionique, exprimée par le pH. Or, pendant une grande partie de son évolution, la tuberculose pulmonaire ne s'accompagne pas de modifications du pH sanguin ; les lésions sont déjà étendues que le pH est encore normal ; certes, il y a acidose gazeuse, c'est-à-dire accumulation d'acide carbonique dans le sang et les tissus, mais cette acidose gazeuse est compensée par l'augmentation de la R. A. et le pH reste inchangé ; il est donc inexact de parler d'acidose sanguine. Ce n'est qu'à une phase avancée de la maladie, troisième période des classiques, que, par suite de circonstances sans doute multiples (anoxémie, diminution du débit cardiaque, etc...), se réalise un état d'alcalose mal compensée ; le pH s'élève, il y a donc à ce moment changement de la réaction du sang dans le sens de l'hyperalcalinité ; par là, la tuberculose pulmonaire tend donc à l'alcalinité sanguine.

En somme, l'analyse de l'Eq. A. B. du sang nous amène à une donnée négative pour la notion du terrain tuberculisable. Remarquons dès maintenant que cela n'implique nullement que le facteur acide-base ne puisse intervenir *primitivement* dans le développement de la tuberculose. En effet, tout ce que nous avons énoncé jusqu'ici ne concerne que l'Eq. A. B. du sang ; or, il faut considérer aussi la *réaction des tissus* où se développe le bacille tuberculeux. *L'étude du terrain, en tuberculose comme ailleurs, ne se réduit pas à l'analyse du sang.* Nous possédons même des raisons physico-chimiques très sérieuses pour penser que la réaction du sang à l'état normal et pathologique ne traduit pas la réaction des tissus ; nous reprendrons ce point de vue au chapitre IV.

Notre étude nous amène aussi à une *mise au point* qui n'est peut-être pas inutile, étant donné les travaux suscités depuis trente ans par le sujet et les indications thérapeutiques contradictoires posées à ce propos par certains auteurs.

Enfin, ayant établi l'existence de troubles de l'Eq. A. B. chez les tuberculeux, ayant montré qu'ils sont secondaires au développement de la maladie, nous allons voir *qu'ils peuvent à leur tour avoir un retentissement organique défavorable.*

B. — *Conséquences physio-pathologiques*

Il ne saurait évidemment s'agir d'exposer ici toutes les conséquences possibles des troubles de l'Eq. A. B. du sang chez les tuberculeux ; nos connaissances physiologiques sont encore trop incomplètes pour nous

le permettre ; aussi nous bornerons-nous à développer quelques aspects de la question. Nous envisageons successivement :

1° La déminéralisation au cours de l'acidose gazeuse compensée ;

2° La diminution du calcium ionisé au cours de l'alcalose ;

3° Le trouble de la dissociation de l'oxyhémoglobine au cours de l'alcalose.

1° LA DÉMINÉRALISATION AU COURS DE L'ACIDOSE GAZEUSE

L'acidose gazeuse même bien compensée de la deuxième période de la tuberculose s'accompagne d'un *excès de CO₂ dans le sang et les tissus* ; cet excès a sans doute de multiples conséquences sur le métabolisme intérieur.

Il contribue à augmenter l'acidité organique ; on peut admettre en effet avec Vlès (53) que CO₂, dont on connaît la grande diffusibilité, est le principal facteur de l'acidité cellulaire. Nous verrons ultérieurement l'influence de ce fait sur l'évolution de la tuberculose.

Dès maintenant, on aperçoit son intervention comme facteur de déminéralisation. On savait depuis longtemps que l'acidité du milieu était favorable à la dissolution des sels de chaux. Lematte (13) accusait l'hypercarbonie de drainer la chaux, la magnésie, le phosphore, et de favoriser ainsi le développement de la tuberculose. Cette opinion a été en partie confirmée par les recherches de Blum, Delaville et Van

Caulaert (54) sur les rapports entre l'état physico-chimique du sang et les phénomènes de décalcification. Ces auteurs ont montré que l'Eq. A. B. était un facteur essentiel qui conditionnait l'état physico-chimique des colloïdes plasmatiques et de l'ion Ca. Pour eux, l'excès de CO_2 dans le sang entraîne la diminution du calcium colloïdal qui passe à l'état de solution vraie, c'est-à-dire devient ultrafiltrable; la preuve en est donnée *in vitro* en faisant barboter un courant de CO_2 à travers du sang. Ils écrivent, d'autre part, que « s'il y a excès de CO_2 dans le sang, le CO_2 et les autres acides tissulaires ne peuvent s'écouler dans le sang et trouvent ainsi le moyen d'agir sur les bases tissulaires. Aux dépens du carbonate de chaux et du phosphate tricalcique il se forme des combinaisons moins basiques, c'est-à-dire plus solubles; *il y a décalcification* ».

Si maintenant nous envisageons l'augmentation de la R. A. qui vient compenser l'excès du CO_2 et l'acidose gazeuse qui en résulte, nous arriverons à des considérations analogues. *D'où provient, en effet, cette élévation de la R. A.?* On pourrait invoquer une rétention d'alcali ou une excrétion d'acides par les reins. Mais si, comme l'ont fait Y. Henderson et Haggard (52), on réalise une acidose gazeuse brusque par inhalation d'un air riche en CO_2 , on constate que la R. A. s'élève avec une rapidité que la seule intervention du fonctionnement rénal ne peut expliquer; aussi les auteurs pensent-ils qu'il y a *passage d'alcali des tissus dans le sang*.

Nous sommes donc amené à admettre la diminu-

tion des bases minérales tissulaires à la phase d'acidose gazeuse de la tuberculose. Ainsi nous apportons une interprétation physiologique de la théorie de Robin (55) relative à la déminéralisation générale des tuberculeux, en montrant que cette déminéralisation est un phénomène secondaire et non pas primitif comme le voulait Robin.

Ajoutons que Blum (54) a constaté que l'excès de CO_2 dans le sang fait passer une partie du phosphore du plasma sanguin dans les globules rouges, d'où *hypophosphatémie*.

2° LA DIMINUTION DU CALCIUM IONISÉ AU COURS DE L'ALCALOSE

On sait qu'il y a une *relation étroite entre l'Eq. A. B. et la concentration en ions calcium du plasma sanguin*.

Depuis les travaux de Rona et Takahashi (56), Hamburger et ses collaborateurs (57), Brinkman et Van Dam (58), on admet que le calcium se trouve dans le sang sous trois formes : calcium ionisé $\frac{1}{5}$, calcium colloïdal combiné aux protéines $\frac{2}{5}$ à $\frac{3}{5}$, calcium à l'état de bicarbonate non ionisé en solution saturée $\frac{1}{5}$ à $\frac{2}{5}$. S'il faut en croire certains auteurs, le taux le plus important à connaître est moins celui du calcium total que celui du calcium ionisé qui seul représente le calcium actif (M.-P. Weil) (59), le calcium n'exerçant son influence sur la perméabilité et l'exci-

tabilité cellulaires qu'à l'état d'ion (Bigwood) (60). Or la concentration en calcium ionisé est fonction du taux du pH du sang; elle varie en sens inverse du pH de sorte qu'elle diminue à mesure que l'alcalinité du sang augmente. C'est-à-dire que dès que le pH augmente chez les tuberculeux la quantité de calcium ionisé du sang doit diminuer. (1).

Ce point de vue doit d'ailleurs être étendu à tous les ions métalliques; les données actuelles, écrit Bigwood (61), révèlent l'existence d'une stricte dépendance entre la concentration en ions calciques et probablement l'équilibre de tous les ions métalliques d'une part et l'Eq. A. B. du sang d'autre part.

C'est assez faire entrevoir quels troubles biochimiques complexes peut entraîner l'alcalose qui apparaît à un certain stade de la tuberculose.

3° LE TROUBLE DE LA DISSOCIATION DE L'OXYHÉMOGLOBINE AU COURS DE L'ALCALOSE

On sait que l'hémoglobine en présence d'oxygène forme de l'oxyhémoglobine; celle-ci, véritable réservoir mobile d'oxygène, se dissocie aux pressions basses et se reforme aux pressions élevées de ce gaz. La dissociation de l'oxyhémoglobine peut donc être exprimée par une courbe qui sera fonction des pres-

(1) Le calcul du calcium ionisé se fait à partir du pH et de la teneur en bicarbonates du plasma en appliquant la formule de Rona (56). On trouvera la technique de dosage décrite par Bigwood dans le *Bulletin de la Soc. de Chimie biologique*, T. VI, février 1924, N° 2, p. 118. Le taux du calcium ionisé du sang varie de 22 à 28 millig. par litre de plasma.

sions d'oxygène subies par le sang; cette courbe tracée par Barcroft (62) a la forme d'un S largement ouvert. Au-dessous de 85 mm. Hg de pression d'oxygène, remarque Dautrebande (22), la courbe est très rapidement descendante ; à une faible chute de pression de l'oxygène correspond une diminution considérable de l'oxyhémoglobine; si bien que dans les tissus où existent ces faibles pressions correspondant à la partie descendante de la courbe, l'oxygène se libérera très facilement de sa combinaison avec l'hémoglobine pour passer dans le plasma et les cellules. Au-dessus de 85 mm.Hg, la courbe est presque horizontale et à 100 mm.Hg (pression normale de l'oxygène alvéolaire) le sang est saturé à 96 % environ.

Or cette courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine est influencée par la réaction sanguine : « Elle est reportée vers la gauche (plus élevée en d'autres termes) lorsque le sang est plus alcalin que normalement, ce qui fait que le sang absorbe plus d'oxygène dans les poumons (sang artériel saturé à 100 % après ingestion d'alcalin), mais aussi qu'il le libère plus difficilement dans les tissus. Elle est rejetée vers la droite (ou abaissée) par les acides, c'est-à-dire que la saturation oxyhémoglobinée du sang artériel est plus basse que normalement, mais aussi que l'oxygène se libère plus facilement au niveau des capillaires. » (Dautrebande) (22).

Ainsi, plus le sang est alcalin, plus le pouvoir fixateur du pigment sanguin pour l'oxygène augmente, plus la dissociation de l'oxyhémoglobine est difficile et moins les tissus reçoivent facilement d'oxygène.

Nous reconnaissons que ce trouble doit rester minime au cours de l'alcalose des tuberculeux et qu'il ne faut pas exagérer son importance; toutefois, si l'on admet que les tuberculeux avancés sont souvent en état d'anoxémie, une gêne même minime de la dissociation de l'oxyhémoglobine apparaîtra non entièrement négligeable.

V. — Résumé

Résumons en quelques lignes les données essentielles de ce chapitre.

1. *L'équilibre acide-base du sang est normal au début de la tuberculose pulmonaire évolutive et d'une façon générale chaque fois que les lésions sont peu étendues.*

2. *Il existe des modifications de l'Eq. A. B. du sang au cours de la tuberculose en évolution. La courte période d'acidose terminale mise à part, on peut grouper ces modifications en deux phases. Dans la première phase il y a acidose gazeuse compensée, c'est-à-dire accumulation de CO_2 dans les alvéoles pulmonaires, dans le sang et les tissus, le pH du sang restant normal grâce à l'augmentation de la R. A. Dans la deuxième phase — qui d'une façon générale correspond à la troisième période classique de la phtisie — il y a alcalose gazeuse mal compensée, c'est-à-dire hyperventilation pulmonaire avec chute de la tension du CO_2 alvéolaire et augmentation du pH sanguin.*

3. *Ces modifications sont secondaires à l'installation des lésions pulmonaires; celles de la première*

phase sont fonction de l'étendue des lésions; celles de la seconde semblent en rapport avec la gravité de l'état général (anoxémie, fléchissement cardiaque...).

4. Rien dans l'état actuel de nos connaissances ne permet de penser que les modifications de l'Eq. A. B. du sang puissent intervenir à titre de facteur primitif dans les réveils et l'évolution de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte.

5. Si ces modifications n'interviennent pas comme facteur de terrain tuberculisable (1), elles n'en ont pas moins des effets certainement défavorables sur la résistance organique à l'infection tuberculeuse, entretenant ainsi avec la maladie dont elles dépendent un véritable cercle vicieux. L'état actuel de nos connaissances nous permet notamment d'entrevoir dans l'acidose gazeuse compensée un facteur de déminéralisation tissulaire et dans l'alcalose gazeuse non compensée une cause de moindre concentration du calcium ionisé dans le sang et par là de déséquilibre entre les ions métalliques.

6. Enfin, si les modifications de l'Eq. A. B. du sang n'interviennent pas dans l'éclosion de la tuberculose évolutive, cela n'implique pas nécessairement que le facteur acide-base ne puisse intervenir primitivement en tuberculose d'une autre façon. L'étude du terrain ne se réduit pas uniquement à l'étude du sang. Jusqu'ici on n'a considéré que la réaction du sang en

(1) Au sens, où nous avons défini ce terme au début de notre travail.

sous-entendant qu'elle était le reflet exact de la réaction des tissus où se développent les bacilles tuberculeux; or rien n'est moins prouvé; nous avons même vu précédemment qu'au cours de l'acidose gazeuse compensée les tissus cèdent des bases au sang pour permettre à celui-ci de garder sa réaction normale.

Aussi pensons-nous que le problème que nous avons posé : à savoir l'influence de la réaction acide ou alcaline du milieu sur le développement in vivo du bacille tuberculeux, doit être étudié dans les milieux mêmes où vit le bacille et qu'il restera en suspens tant qu'on n'aura pas fait pour les tissus parasités une étude analogue à celle que nous venons d'exposer pour le sang — étude autrement plus délicate à laquelle seront consacrés les chapitres III et IV.

CHAPITRE II

La réaction acide-base de quelques sécrétions chez les tuberculeux

Nous envisagerons successivement la réaction :

1. De l'urine;
2. Du liquide céphalo-rachidien ;
3. Des épanchements;
4. Des crachats.

1. — *La réaction de l'urine au cours de la tuberculose pulmonaire*

Les modifications de la réaction urinaire chez les tuberculeux ne peuvent vraiment s'interpréter qu'à la lumière des modifications de l'Eq. A. B. du sang, auxquelles elles sont subordonnées; aussi est-ce à dessein que nous les exposons de suite après le chapitre consacré au sang.

La réaction de l'urine chez les tuberculeux a fait l'objet d'études aussi nombreuses que *contradictoires*; certains auteurs affirment l'hypoacidité, d'autres l'hyperacidité.

Pour Joulie (1), Gautrelet (2), Cautru (3), Chate-lin (4), etc..., l'acidité totale de l'urine est diminuée au cours de la tuberculose; Canter (5) attribue même à ce caractère une grande importance; il voit là un test de l'hypoacidité du sol tuberculisable; H. Labbé et Vitry (6) parlent d'une « chute d'acidité frappante et importante avec l'évolution de la tuberculose ».

Dans un camp opposé, nous voyons Malmejac (7) affirmer que l'urine des tuberculeux est hyperacide, opinion partagée par Suzanne (8), Efimov (9), etc. Arloing, Dumarest et Maignon (10), d'une part, Imbert (11), d'autre part, ont toujours trouvé acide l'urine des tuberculeux.

La question restait en suspens et aucune étude récente faite en série n'avait paru à son sujet, du moins à notre connaissance. C'est alors qu'il nous a semblé intéressant de la reprendre à l'aide des données nouvelles sur l'Eq. A. B. et d'analyser en série l'acidité totale et l'acidité ionique (1) de l'urine chez les tuberculeux. Nous avons inspiré ce sujet de thèse à Mlle Roumiantzeff (12); on trouvera dans son travail paru récemment les détails de recherches portant sur l'urine de 40 tuberculeux; renvoyant le lecteur à cette thèse, nous nous bornerons ici à l'essentiel de la question.

Actuellement, l'étude de la réaction de l'urine s'est précisée parce qu'on connaît mieux la physiologie de l'Eq. A. B. du sang; on sait maintenant que les *modi-*

(1) Rappelons que l'acidité totale est faite des acides non dissociés et des ions H dissociés, alors que l'acidité ionique représente uniquement les ions H libres.

fications de la réaction de l'urine sont subordonnées à celles du sang et traduisent une action rénale compensatrice; pour les interpréter il faut savoir que le rein sain fonctionne toujours de façon à maintenir constant le pH sanguin; c'est dire qu'il faut connaître les variations de l'Eq. A. B. du sang chez les tuberculeux.

Nous allons donc trouver pour l'urine trois stades qui correspondent aux trois stades successifs étudiés plus haut pour l'Eq. A. B. du sang.

1. Au début de la tuberculose pulmonaire, la réaction urinaire ne paraît pas modifiée (1).

2. Lorsque les lésions pulmonaires sont étendues, alors qu'il y a acidose gazeuse et que le taux des bicarbonates augmente dans le sang, l'acidité urinaire totale augmente, l'acidité ionique augmente aussi (pH abaissé), l'excrétion des bicarbonates diminue et l'ammoniaque augmente (Hasselbach et Lundsgaard) (13), Davies, Haldane et Kennaway (14). Ces processus laissent donc à la disposition du sang plus de bases que normalement et contribuent à l'augmentation de la R. A., le pH restant normal de ce fait. De telles modifications ne sont pas particulières à la tuberculose pulmonaire; elles sont communes à tous les états d'acidose gazeuse et on les reproduit expérimentalement par la respiration d'un air riche en CO_2 .

3. A la phase suivante d'alcalose gazeuse, troisième période de la phtisie selon les classiques, alors que le pH du sang augmente, la même réaction compensa-

(1) A moins de troubles digestifs, gastriques notamment.

trice se produit du côté des urines, mais en sens contraire : l'acidité totale et l'acidité ionique diminuent, le pH augmente ainsi que les bicarbonates, l'excrétion de l'ammoniaque diminue (Davies, Haldane et Kennaway (14), Haggard et Henderson (15), Haldane, Kellas et Kennaway (16). De telles modifications sont d'ailleurs communes à tous les états d'alcalose gazeuse.

Ajoutons pour être complet que la diminution de l'acidité totale de l'urine à cette période tient à la diminution des acides inorganiques; les acides organiques, eux, constituent une part de plus en plus importante de l'acidité totale à mesure que les lésions s'accroissent (H. Labbé et Vitry (6), Tartakowski (17) (1).

Nous donnons les *moyennes* d'analyse publiées dans la thèse de Mlle Roumiantzeff; elles illustrent l'énoncé précédent.

pH urinaire (2)	Acidité par 24 H	par litre	NH ₃ par 24 H	par litre
<i>I. — Lésions pulmonaires peu étendues. Réaction urinaire normale.</i>				
5,24	2,57	2,27	0,95	0,83
<i>II. — Stade d'acidose gazeuse. Réaction hyperacide.</i>				
4,82	3,78	2,42	1,45	1,02
<i>III. — Stade d'alcalose gazeuse. Réaction hypoacide.</i>				
5,86	2,15	1,67	0,77	0,54

(1) Fait à rapprocher du récent travail de Goiffon (*Presse Médicale*, n° 79, 3 octobre 1925, p. 1316) sur « L'augmentation de l'élimination des acides organiques urinaires dans l'alcalose ».

(2) Le pH moyen de l'urine normale oscille entre 5,2 et 5,3.

Il est bien entendu que ces données ne sont pas absolues, la réaction de l'urine chez les tuberculeux, comme chez tous les individus, est soumise à d'autres facteurs que nous n'avons pas fait intervenir dans notre analyse : le fonctionnement digestif par ex. Il n'en reste pas moins qu'une certaine constance s'observe dans les modifications de réaction de l'urine au cours de la maladie.

On peut donc conclure que la réaction de l'urine (acidité totale et acidité ionique) change de sens au cours de la tuberculose pulmonaire. Par là s'expliquent les résultats contradictoires apportés par les auteurs ; ils tiennent sans doute au fait que les sujets considérés n'étaient pas tous au même stade de la maladie. *Les modifications de la réaction urinaire chez les tuberculeux n'ont pour nous que la valeur d'un phénomène compensateur et secondaire aux variations de l'Eq. A. B. du sang. Contrairement à ce que pensaient plusieurs des auteurs précités, on ne saurait leur attribuer de valeur pratique en clinique.*

2. — *Liquide céphalo-rachidien*

Nous n'avons pas de recherches personnelles sur ce sujet.

Réserve alcaline. — Mc Clendon (18) a vérifié qu'elle était pratiquement la même que celle du sang.

Concentration en ions H. — Kopetsky (19) a trouvé que le liquide céphalo-rachidien normal était neutre au tournesol et que dans la tuberculose il était acide à la phénolphthaléine. Levinson (20) employant la méthode électrométrique a constaté que normalement le

liquide était légèrement alcalin ($\text{pH} = 7,4$ à $7,6$) et qu'il en était de même dans la méningite tuberculeuse.

3. — *Epanchements*

Pour Chantemesse et Courcoux (21), la réaction du liquide pleurétique est toujours alcaline au tournesol. Pour Opie (22), les épanchements de la plèvre et du péritoine sont en général alcalins, excepté lorsque des modifications d'ordre microbiologique provoquent la formation d'acides; cette alcalinité est d'ailleurs inférieure à celle du sang, car la capacité de neutralisation des épanchements envers les acides est toujours moindre que celle du sang d'un même individu. Ce fait est à rapprocher de l'opinion de Zagoumenny (23) pour lequel l'alcalinité de l'exsudat pleural est toujours inférieure à celle du sang; ce serait même là un bon signe pour différencier les exsudats des transsudats qui ont même alcalinité que le sérum sanguin.

Le liquide de pleurésie chyleuse a été trouvé alcalin (Papein) (24) sauf dans un cas de Barjon et Cade (25).

L'ascite chyleuse est alcaline ou neutre (Wells) (26).

Ces faits n'ont pour nous qu'un intérêt documentaire et nous les rapportons uniquement à ce titre (1).

(1) Mentionnons que dans un abcès froid le pH a été trouvé à $6,91-7$ et dans un abcès chaud à $5,96-6,06$ (Schade, 30).

4. — *Crachats*

D'après Wells (26), les crachats tuberculeux sont faiblement alcalins, leur réaction se rapprochant d'autant plus de celle du sang qu'ils sont plus riches en plasma; mais quelquefois leur décomposition dans les cavités pulmonaires amène une production d'acides organiques (formique, acétique et butyrique) suffisante pour leur donner une réaction neutre ou légèrement alcaline.

D'après de Backer (27), les crachats des tuberculeux auraient une réaction toujours acide. Maggiorano (28) a également trouvé leur réaction toujours acide dans les cas de phtisie avancée.

Pour notre part nous avons recherché la réaction ionique des crachats chez des cavitaires, dans le but d'avoir une indication sur *la réaction du contenu des cavernes*. Nous avons utilisé des crachats nummulaires ou puriformes, fraîchement émis le matin à jeun dans des béchers en verre neutre; les crachats étaient lavés à l'eau distillée bouillie dans le but d'éliminer la salive, puis soumis à la méthode électrométrique. On conçoit les causes d'erreur de cette recherche dont la principale est l'impossibilité d'obtenir un crachat pulmonaire absolument pur, isolé des sécrétions trachéo-bronchiques et buccales; le résultat ne saurait donc qu'être approximatif. Les chiffres obtenus chez 19 malades ont varié de pH 4,8 à 7,1 avec une moyenne de 6,1, c'est-à-dire nettement acide. Par contre chez 9 sujets atteints de bronchite chronique

banale le pH variait de 6,3 à 7,9 avec une moyenne de 7,0, donc presque neutre. Nous concluons que les crachats des tuberculeux avancés ont une réaction acide et cela d'une façon beaucoup plus constante et beaucoup plus marquée que les crachats des sujets atteints de bronchite chronique. Il est légitime d'invoquer ici les acides gras dont la présence dans les crachats tuberculeux indique, comme on le sait, une période avancée de la maladie.

Les crachats des phtisiques paraissent donc avoir une réaction particulièrement acide. Est-ce à ce caractère qu'ils doivent la rareté de leurs infections secondaires, rareté admise depuis le Congrès de 1923 (29) contrairement à l'opinion jusqu'alors classique ? Cette suggestion est rendue vraisemblable par deux faits. Le premier c'est l'exemple de la tuberculose urinaire : urines restant acides et sans infections secondaires. Le deuxième c'est que la rareté des infections pulmonaires associées dans la tuberculose ne souffre guère qu'une exception ; or cette exception est en faveur de certaines mycoses (muguet, aspergillose...) et l'on sait que les champignons se développent de préférence en milieu acide. Il est intéressant à ce point de vue de lire dans le rapport de Bezançon et Chevalley (29) : « Bien loin de constituer un terrain favorable au développement des microbes d'infection secondaire, les crachats nummulaires semblent être réfractaires à cette infection ; l'infection de crachoir est beaucoup plus lente au niveau de ces crachats (12 à 15 heures) que pour les crachats muco-purulents bronchitiques. Nous pouvons rapprocher ces faits de ceux qu'on

observe dans les tuberculoses urinaires; on sait que dans les *urines purulentes et restées cependant acides* des individus atteints de tuberculose rénale, on ne rencontre le plus souvent que le bacille de Koch... Il est bien réel cependant que dans certains cas il se produit de véritables infections associées : nous l'avons vu pour le muguet, l'aspergillose. » Nous aurons l'occasion de revenir sur ces notions aux chapitres III et IV.

CHAPITRE III

Le facteur acide-base et la biologie du bacille tuberculeux Notions bactériologiques

Les microbes, au même titre que toutes les cellules vivantes, subissent l'influence de la réaction acide, neutre ou alcaline, du milieu ambiant et c'est un fait bien connu que leur développement est subordonné à cette réaction. Il est classique aussi d'attribuer à cette réaction une valeur *optima* pour le développement microbien considéré; certains microorganismes préférant une réaction acide, d'autres une réaction neutre ou alcaline. Les bactériologistes savent depuis longtemps que la préparation d'un milieu de culture donné pour un microbe donné demande l'établissement d'une certaine réaction, qu'il faut « ajuster » la réaction du milieu; c'est ainsi que la plupart des milieux de cultures usuels sont légèrement alcalins (bouillon ordinaire, peptoné salé, bouillon de viande

Martin, gélatine, etc...); l'alcalinisation est le temps le plus délicat de la préparation et se fait ordinairement en ramenant d'abord le milieu à la neutralité puis en ajoutant une légère quantité de soude.

Jusqu'à ces dernières années, on jugeait de la réaction du milieu par des indicateurs : papier de tournesol, phénolphthaléine surtout. Aujourd'hui, la mesure de la concentration en ions H tend à remplacer la méthode acidimétrique et la réaction des milieux de culture s'exprime par le symbole pH : la valeur ainsi fournie a été reconnue comme plus précise que celle apportée par l'acidimétrie. En effet, depuis les travaux de Sorensen (1909), il est devenu évident que le titrage de l'alcalinité ou de l'acidité tel qu'il était effectué auparavant ne donnait pas l'alcalinité ou l'acidité réelle, c'est-à-dire la concentration en ions OH ou H du milieu. Aussi a-t-on pu dire que la détermination de la concentration en ions H peut seule donner la vraie réaction d'un milieu de culture (*Medical Research Committee* 1919) (1). Le principe, la technique de cette détermination ont été exposés dans le livre de Clark (2), et en France dans plusieurs revues (Ponselle (3), etc...).

De très nombreux travaux ont été déjà publiés, surtout aux Etats-Unis, sur les rapports entre la concentration en ions H et la vie des bactéries. Les citer tous serait en dehors de notre étude et nous renvoyons à la bibliographie de l'ouvrage de Clark. Les premières analyses portèrent sur les valeurs limites du pH, limite acide et limite alcaline, mais ne tardèrent pas à être accompagnées d'une étude autrement

plus importante : celle du pH optimum (Avery et Cullen (4), Dernby (5), David et Dernby (6), Schoenholz et Meyer (7), Sierakowski et Milykowska (8), etc.). Puis un troisième point fut l'objet des recherches : la modification de la réaction des milieux sous l'influence du développement microbien (Sierakowski (9) etc...). Cluzet, Rochaix et Kofmann (10) synthétisèrent les différents aspects de la question en 1923 et 1924.

De sorte qu'actuellement pour qui veut aborder ce chapitre, trois notions sont à considérer :

1° *Changements de réaction du milieu au cours du développement microbien ;*

2° *pH limites ou d'arrêt ;*

3° *pH optimum.*

Nous allons appliquer ces trois notions au bacille tuberculeux.

I. — Les changements de réaction du milieu au cours du développement microbien

Th. Smith (11) fut le premier qui, en 1905, aborda le sujet d'une façon approfondie ; il constata que le *bacille humain* cultivé sur bouillon glyciné et acidifié commence par diminuer l'acidité du milieu jusqu'à rendre celui-ci neutre ou même légèrement alcalin, puis qu'il y a retour à une acidité qui devient beaucoup plus forte que l'acidité de départ. Au contraire, avec le *bacille bovin* et dans les mêmes conditions de culture, l'alcalinité atteinte est plus grande, dure plus longtemps et l'acidité qui lui fait suite

n'atteint pas l'acidité initiale ou en tout cas ne la dépasse pas. Bien qu'admettant des exceptions, Smith prétendait pouvoir *différencier* les types humain et bovin par leur courbe de réaction ainsi caractérisée; il attribuait donc au fait une *valeur pratique*, ce qui nous amène à exposer la question dans ses grandes lignes.

En 1906, Bang (12) appliqua la même étude comparative au *bacille aviaire* et conclut que celui-ci se comporte comme le bacille bovin au cours des expériences de Smith, avec cette différence qu'il rend le milieu encore plus alcalin.

En 1911, Grund (13) confirmait les analyses et les déductions de Smith et écrivait que la courbe de la réaction en bouillon glycérimé était sans aucun doute une preuve de la division et de la dualité des *b. tuberculeux*. Il reconnaissait toutefois que la valeur de la distinction était diminuée du fait du nombre des réactions atypiques et irrégulières. Peu après, Wankel (14) trouvait que la majorité de ses expériences donnait raison à Smith mais insistait aussi sur la fréquence des exceptions.

Plus tard, Frothingham (15), utilisant soit la méthode potentiométrique, soit celle des indicateurs et non plus comme les auteurs précédents la méthode titrimétrique, obtenait des courbes de réaction analogues à celles de Smith.

Dernby et Naslund (16) arrivaient à des résultats analogues : pour le bacille bovin, diminution de l'acidité puis alcalinité définitive, le pH passant de 6,5 à 7,6; pour le bacille humain, diminution du même

ordre dans les trois premières semaines, puis retour vers l'acidité. Long (17) constate de même que dans les cas typiques et en milieu peptoné glycérimé, le bacille humain donne : diminution de l'acidité initiale allant jusqu'à l'alcalinité, puis production d'acide suffisante pour rendre le milieu acide avec un pH voisin de 5,0; avec le bacille bovin on a : diminution de l'acidité, alcalinité et dans une troisième phase, retour à une acidité qui reste moindre qu'avec le bacille humain et juste suffisante pour faire revenir la réaction à son taux initial.

En somme, la majorité des auteurs confirment les résultats de Smith.

On a cherché une *explication chimique*. Pour Smith lui-même, la différence de réaction tiendrait à une différence d'utilisation de la glycérine, le bacille bovin utilisant la glycérine sans la décomposer en acides à l'inverse du bacille humain; cette interprétation est partagée par Kendall, Day et Walker (18). Actuellement, Long (19) pense que la variation de réaction des milieux peptonés glycérimés dépend du clivage en ammoniacque et en acides organiques des acides aminés de la peptone ; c'est aux variations dans le taux d'absorption et d'utilisation de ces produits que serait due la prépondérance finale d'une réaction acide ou alcaline dans le milieu. Pour Frouin et Guillaume (20), le bacille tuberculeux en milieu glycérimé utilise d'abord les sels ammoniacaux présents ou la fonction amine de certains acides aminés, ce qui acidifie le milieu.

Il faut dire que beaucoup d'auteurs n'adoptent pas

les conclusions que Smith a tirées de ses expériences, c'est-à-dire n'admettent pas que la différence dans les changements de réaction des milieux soit une preuve de la dualité des bacilles humain et bovin et puisse servir à les caractériser. Déjà en 1907 Griffith (21) niait qu'on puisse trouver là une caractéristique des deux bacilles. Pour Long (22) la question de la différenciation des bacilles restera en suspens tant que les conditions chimiques des changements de réaction des milieux de culture ne seront pas mieux comprises. En fait, la valeur des courbes de réaction ne peut être que relative et Lobstein (23) remarque très justement qu'elles *varient avec la composition du milieu puisqu'elles sont fonction de la dégradation des composants*; elles doivent nécessairement varier aussi avec la marche du développement et la rapidité plus ou moins grande avec laquelle les aliments sont attaqués. C'est ainsi que l'acidification du liquide de culture ne se retrouve pas dans les milieux synthétiques renfermant seulement de l'asparagine comme aliment azoté, et en l'absence de glycérine le b. tuberculeux humain tend à alcaliniser le milieu de culture (Frouin et Guillaume).

En résumé, on ne peut des multiples recherches entreprises sur le sujet tirer des données pratiques sur les changements de réaction du milieu au cours du développement des b. tuberculeux humain et bovin ; *la différenciation des deux bacilles ne peut être basée sur les caractères dissemblables de la réaction des milieux de culture*, et reste toujours fondée sur la différence de virulence de l'un et l'autre bacille pour le lapin et le cobaye.

Ajoutons qu'en 1925, P. Courmont, A. Morel et Bay (24) concluaient de recherches sur la réaction des cultures en bouillon peptoné-glycériné du *b. tuberculeux* humain homogène, que les variations de l'alcalinité sont fort peu sensibles pendant les premières semaines du développement. Plus récemment les mêmes auteurs (25) poursuivant en milieu chimiquement défini leurs recherches sur les cultures homogènes du *b. tuberculeux*, ont constaté qu'en milieu où l'azote est fourni sous la forme de sel ammoniacal et où la réaction est maintenue acide à l'origine ($\text{pH} = 6,2$), le développement du bacille s'accompagne au bout d'un mois d'une variation de la réaction ($\text{pH} = 5,7$) plus considérable qu'en milieu peptoné, et d'une diminution de la teneur en ammoniacque (1).

II. — Les valeurs limites du pH. pH d'arrêt

La question de l'acidité et de l'alcalinité limites des milieux de culture du *b. tuberculeux* avait déjà été abordée antérieurement à la notion de pH. En 1913, Frouin (26) étudie le rôle de l'alcalinité du milieu sur le développement du *b. tuberculeux* sur bouillon de pomme de terre glycériné à 5 % et lactosé à 5 gr. par litre. En ajoutant 4, 6 à 8 grammes de soude par litre, il obtient des cultures d'abondance décroissante; à la concentration de N/5 le développement est peu abondant; à une concentration supérieure à N/5 tout développement est

(1) Une note toute récente de Courmont, Morel et Bay (Réunion biologique de Lyon, 17 mai 1926) insiste sur l'abaissement progressif du pH et de la teneur en azote ammoniacal dans les cultures homogènes en milieu défini à base d'ammoniacque. Le pH du milieu, qui était de 6,2 à l'origine, était passé à 5,7 au bout de un mois et à 4,9 après trois mois.

arrêté; la limite d'alcalinité est donc représentée ici par la quantité de 8 grammes de soude par litre de bouillon. En 1917, E. Porter (27) recherchant au contraire l'acidité d'arrêt avec des solutions diversement concentrées d'acides sulfurique, acétique et citrique, conclue que tous ses échantillons de *b. tuberculeux*, au nombre de 11, sont tués après un jour de contact avec des solutions N/10, mais non avec des solutions N/13.

Un des premiers, Long (17) étudie en 1919 le pH des cultures tuberculeuses et trouve comme limites entre lesquelles le bacille se développe sur milieu glycériminé minéral les chiffres 6,4 et 7,8.

En 1921, Dernby (5) trouve comme limites de pH pour le *b. tuberculosis* du cheval avec ou sans glycérine : 6,0 et 7,6. Peu après Dernby et Naslund (16) utilisant comme milieu le bouillon de veau peptoné, salé et glycériminé, indiquent comme limites extrêmes pH 4,5 et pH 8,0, le développement n'étant vraiment satisfaisant qu'entre 5,0 et 7,4.

En 1922, Borrel, de Coulon, Boez et Quimaud (28) apportent les chiffres suivants obtenus avec un milieu synthétique dont ils donnent la formule : alcalinité d'arrêt pour bacille humain, aviaire et pisciaire = 7,7; pour le bacille bovin, culture encore très appréciable à pH 7,7.

D'après les résultats de ces auteurs, la culture du bacille humain serait conditionnée par des limites de variation d'acidité plus étroites que celles du bacille bovin.

Quelles données peut-on tirer des résultats qui viennent d'être énumérés ?

1° Les résultats sont discordants ; les *pH limites de développement du b. tuberculeux varient avec le milieu de culture employé.*

2° L'ordre de grandeur des acidités et des alcalinités limites ne varie pourtant pas d'une façon considérable ; les chiffres 5,0 et 7,8 peuvent être considérés comme les moyennes approximatives des *pH limites*, les *pH 4,5 et 8,0* étant les limites extrêmes observées par les auteurs. Il n'est peut-être pas sans intérêt de remarquer que *ces limites sont assez étroites* relativement à celles qui sont tolérées par d'autres microbes, ainsi que l'indique le tableau suivant emprunté à Sierakowski et Milykowska (8) et relatif aux acidités et alcalinités qui tuent un certain nombre d'espèces microbiennes ; nous le donnons à titre uniquement documentaire.

	pH
B. coli	3,8 et 10,02
B. typhique	4,2 et 10,02
B. paratyphique A	4,0 et 10,45
B. — B	3,8 et 10,02
B. — C	4,1 et 10,95
B. de Shiga	4,2 et 9,63
B. de Flexner	4,6 et 9,63
B. diphtérique	4,9 et 10,00
B. pseudo-diphtérique	5,3 et 11,31
Sarcine	4,6 et 12,20
Staph. albus	4,4 et 12,20
Méningocoque	6,9 et 9,00

3° Remarquons que ce n'est pas tant la limite acide du *b. tuberculeux* qui semble particulière que sa *limite alcaline*; les pH donnés à ce point de vue par les auteurs oscillent entre 7,4 et 8,0 et correspondent à une réaction alcaline relativement faible et assez proche de la réaction du sang. *Cette alcalinité limite est assez basse* si l'on considère que beaucoup d'autres microbes supportent des alcalinités correspondant à des pH de 10 et 11.

Il semble donc que in vitro le b. tuberculeux soit relativement plus sensible à l'alcalinisation qu'à l'acidification du milieu. Déjà en 1913, Armand Derville, Mayer, Schaeffer et Terroine, (29), employant le bouillon peptoné glyciné, avaient observé que au fur et à mesure que s'élève le taux de l'alcalinité, certaines modifications morphologiques et microchimiques apparaissaient : bacilles granuleux et colorés de moins en moins bien par le Ziehl, à peine colorés à la concentration NaOH 5/100.

Nous avons rapporté plus haut que la soude arrête tout développement du bacille à la dose de 8 gr. par litre de bouillon de pommes de terre glyciné et lactosé (Frouin). En 1915, Rénon (30) trouve le fait digne de remarque et écrit que l'alcalinisation des cultures a une action empêchante. Lobstein mentionne que la réaction alcaline de son milieu synthétique, réaction correspondant à 30 cc. de liqueur Normale par litre est très retardante. Bezançon, Philibert et Boudin (31) sur leur milieu alcalinisé avec 1 gr. de potasse par litre (soit 17 cm³,8 de liqueur Normale) n'obtinrent un voile couvrant la surface du liquide qu'au bout de trois mois.

Wherry et Ervin (32), en 1918, écrivent avoir trouvé que le *b. tuberculeux* ne pousse pas en présence d'alcali. Novy et Soule (33) ont voulu vérifier le fait et ont utilisé pour cela des cultures en boîtes renversées sur divers liquides; alors que les boîtes renversées sur de l'eau pure présentaient un riche développement, celles sus-jacentes à une solution de KOH à 10 % ne montraient pratiquement pas de colonies; d'une façon générale il fut impossible aux auteurs d'avoir dans les boîtes maintenues sur alcali un développement aussi bon que dans les boîtes placées sur de l'eau. On serait donc tenté de croire à l'action empêchante de l'alcali. Novy et Soule pensent pourtant que l'inhibition du développement tient à la dessication (1) de la surface du milieu par l'alcali plutôt qu'à une action directe sur le *b. tuberculeux*.

Les recherches précédentes n'apportent donc rien d'absolu quant à l'action des alcalis. On peut seulement en déduire que l'alcalinité d'arrêt des cultures est beaucoup plus rapprochée de la neutralité ($\text{pH} = 7,07$) que l'acidité d'arrêt et que le *b. tuberculeux* semble *relativement plus sensible aux alcalis qu'aux acides*; le fait qui nous semble le plus digne d'être mis en valeur c'est que *l'alcalinité d'arrêt est beaucoup plus proche du pH optimum que ne l'est l'acidité d'arrêt*, ainsi que nous allons le voir.

(1) On sait que le besoin d'humidité est une condition essentielle du développement du *b. tuberculeux*.

III. — La réaction optima des milieux de culture

Sur l'ancien bouillon glycérimé, le milieu doit être plutôt alcalin; avec les nouveaux milieux glycérimés, une légère acidité est préférable (Rénon). En 1913, A. Delille, Mayer, Schaeffer et Terroine, après avoir recherché l'influence exercée sur les cultures en bouillon peptoné glycérimé par une alcalinité croissante, trouvent que l'optimum de poussée est entre N/10.000 et N/1.000 en NaOH et adoptent pour leur milieu une réaction très faiblement alcaline, soit NaOH, N/25.000.

Nombreux sont les auteurs qui préconisent par contre une *réaction plus ou moins acide*. En 1910, M. Ficker (34), après avoir passé en revue tous les milieux favorables au développement du *b. tuberculeux*, donnait la préférence pour la rapidité et l'intensité de la végétation, à des milieux de culture acides. Lockemann (35), en 1919, puis en 1921, concluait de ses recherches faites sur milieu glycérimé *qu'un titre élevé d'acidité est favorable à la culture*. Dernby donne, en 1921, les chiffres de 6,8 à 7,2 comme pH optimum pour le *b. tuberculosis* du cheval, cultivé sur bouillon glycérimé. L'année suivante, Dernby et Naslund (16), employant le bouillon de veau peptoné, salé et glycérimé, trouvaient un pH optimum oscillant entre 6,0 et 6,5, et cela aussi bien pour le bacille bovin que pour le bacille humain. Sur le milieu glycérimé usuel, Calmette utilise pH 7; Shiga, 6,9; Borrel, 6,8 à 7.

D'autres part, avec les *milieux minéraux synthéti-*

ques, milieux chimiquement définis, la réaction optima semble bien devoir être assez constamment *acide*. Lobstein (23), à la thèse remarquable de qui nous empruntons certains des documents suivants, constate qu'il est généralement admis que les milieux minéraux synthétiques donnent de meilleurs résultats lorsqu'ils sont acides. Tiffeneau et Marie, étudiant les milieux formulés par Proskauer et Beck, indiquent comme acidité optima évaluée en soude en présence de phtaléine, 0 gr. 50 à 0 gr. 80 par litre, soit 15 à 20 cc. de liqueur Normale par litre. Les milieux de Bezançon, Philibert et Boudin, qui ont la même constitution saline, sont acides eux aussi. Le milieu de Sainton est fortement acide (31 cc., 60 de liqueur Normale par litre). En 1919, Long choisissait comme réaction optima en milieu glycéro-minéral: pH : 6,8.

En 1922, Borrel, de Coulon, Boëz et Quimaud (28) prenaient pour leur milieu synthétique un *pH* de 6,9, ce qui, disent-ils, représente la *réaction moyenne la plus favorable* pour la culture du b. tuberculeux; ils rapportent que le maximum de récolte pour le bacille humain a été obtenu avec une acidité de départ de *pH* 6,7.

Lobstein a utilisé un milieu synthétique avec lequel la réaction acide paraît nettement favorable, et l'acidité optima de départ semble avoir une valeur comprise entre 15 cc. et 18 cc. de liqueur Normale par litre, ce qui correspond à un *pH* variant de 6,6 à 6,4. Il a remarqué qu'avec l'asparagine comme aliment azoté la culture se développe plus abondamment et plus rapidement, si la réaction initiale du milieu est

acide ; si elle est neutre ou alcaline, le bacille ne se développe normalement qu'après avoir rendu le milieu acide (cette acidification, souligne Lobstein, n'est pas le fait d'une action spontanée).

Si les auteurs précédents indiquent tous une réaction légèrement acide comme réaction optima, d'autres auteurs *avec des milieux différents*, obtiennent des résultats discordants. C'est ainsi que les milieux utilisés par Frouin sont neutres ou peu acides, le milieu de Baudran est neutre, ceux de Delille, Mayer, Schaeffer et Terroine, sont légèrement alcalins, de même que certains milieux de Calmette, Massol et Breton (milieu avec succinimide, par exemple).

Que conclure à propos de la réaction optima des milieux de culture ? Si l'accord semble presque unanime sur le fait *qu'une légère acidité est préférable pour les milieux glycélinés classiques*, l'accord sur la réaction optima n'existe plus quand il s'agit de milieux synthétiques et il semble, écrit Lobstein, que le sens et la grandeur de cette réaction ne sauraient être fixes, mais dépendent de la constitution du milieu, des aliments donnés au bacille. Nous en arrivons donc pour le pH optimum à la même donnée que pour le pH limite, c'est-à-dire que l'un et l'autre varient avec le milieu employé. Si donc on veut établir des comparaisons entre le *b. tuberculeux* et d'autres microbes au point de vue du pH des cultures, seuls seront valables les résultats obtenus avec des milieux identiques ; comme le *b. tuberculeux* a des exigences culturales assez spéciales, on peut expliquer par là, semble-t-il, pourquoi on ne trouve pas d'étu-

des comparatives entre le b. tuberculeux et les autres bactéries au point de vue de l'influence du pH des cultures.

IV. — Suggestions sur le pH optimum tirées du rapprochement du bacille tuberculeux et des champignons

Si la connaissance du pH optimum du b. tuberculeux présente un intérêt pratique immédiat pour le bactériologiste, elle amène à poser une question dont la solution pourrait être autrement plus intéressante : *que se passe-t-il in vivo, y a-t-il une relation entre la réaction ionique des tissus et la vie du bacille?*

On conçoit quelle pourrait être l'importance, pour la physiologie du terrain en tuberculose, de la notion de la réaction organique optima pour le bacille. Mais l'impuissance des recherches précitées à apporter des constantes (puisque les résultats obtenus *in vitro* dépendent de la composition des milieux) et d'autre part le fait que l'analyse et la synthèse des tissus où se développe le bacille nous échappent, nous disent assez qu'il est impossible de solutionner ici la question posée.

Tout au plus est-on autorisé à chercher si des diverses analyses faites *in vitro* se dégagent quelques moyennes et à voir dans celles-ci une simple orientation de travail. Ces réserves faites, les données moyennes semblent être les suivantes : l'alcalinité d'arrêt est plus faible que l'acidité d'arrêt ; elle est plus rapprochée du pH optimum, celui-ci ayant été

trouvé le plus souvent légèrement acide. L'acidité du milieu serait donc plus favorable que l'alcalinité au développement du b. tuberculeux. Il ne saurait s'agir là, répétons-le, que d'une simple indication, à valeur toute relative.

Une autre indication meilleure, à notre avis, car elle se fonde sur des analogies nombreuses : morphologiques, biologiques et pathologiques, paraît pouvoir être tirée du rapprochement du b. tuberculeux et des champignons, ceux-ci préférant en général comme on le sait, une réaction acide du milieu pour leur bon développement.

a) *Analogies morphologiques.* — Faut-il rappeler les preuves morphologiques de la parenté du b. tuberculeux avec les champignons (formes allongées, ramifiées, souvent renflées en massue, obtenues par de nombreux auteurs (1) ? Bezançon et Philibert (36), ont insisté récemment sur ce sujet ; appliquant à l'étude de la structure du b. de Koch la méthode des coupes histologiques, ils ont constaté la présence de corpuscules chromophiles à l'intérieur des bacilles, corpuscules subsistant après la bactériolyse des bacilles, capables de reproduire des bacilles adultes et que tout permet de comparer à des spores. « Le microbe de la tuberculose, écrit Bezançon (37), n'est pas une bactérie banale, mais il a une place à part dans la classification microbiologique, non seulement par son acido-résistance, mais encore par sa morphologie mêm-

(1) Sartory a pu isoler un *Oospora acido-résistant à forme bacillaire*. Toutefois son acido-résistance est temporaire, disparaissant au bout de 3 ou 4 repiquages. (Lobstein, 23.)

me, qui le rapprochent des parasites végétaux, des dyscomices, de l'actinomycose, en particulier. » (1)

b) *Analogies biologiques.* — Elles sont nombreuses; on sait notamment que :

1° Le b. tuberculeux se développe en aérobie et notamment en voile, comme les champignons.

2° Des corpuscules chromophiles analogues à des spores ont été trouvés à l'intérieur des bacilles, par Bezançon et Philibert.

3° Le b. tuberculeux utilise le tréhalose, ce qui suggère à Frouin (38) une analogie biologique entre ce bacille et les champignons.

c) *Analogies pathologiques.* — On a remarqué que les champignons dont on avait précisément rapproché le b. tuberculeux pour des raisons morphologiques (Oospora, Streptothrix...) déterminaient des lésions d'apparence tuberculeuse. On connaît bien l'actinomycose thoracique dont la forme broncho-pulmonaire de Poncet et Bérard peut simuler la tuberculose ; il en est de même pour l'aspergillose pulmonaire, connue classiquement sous le nom de pseudo-tuberculose aspergillaire depuis les recherches de Dieulafoy (39) et celles de Rénon (40).

(1) « Si, comme nous l'avons vu avec Philibert, on fait des coupes de colonies développées en voile à la surface du bouillon glycérimé, on voit que ce voile n'est formé que pour une part seulement de bacilles acido-résistants, mais est constitué surtout par des colonies de substance non acido-résistante, anastomosées entre elles, qu'on retrouve dans la structure des colonies de discomyces. Vaudremer a récemment insisté aussi sur le développement dans certaines conditions de formes bacillaires non acido-résistantes. » (Bezançon, 37.)

d) *Association de tuberculose et de mycoses pulmonaires.* — 1° Nous nous sommes demandé quelles étaient les relations du b. tuberculeux et du *Saccharomyces albicans*, agent du *muguet* ; on sait que ce champignon préfère les milieux acides et qu'une alcalinité forte lui est préjudiciable. Si nos présomptions sont justes, c'est-à-dire si la réaction optimale pour le b. tuberculeux est la réaction acide, tuberculose pulmonaire et *muguet* pulmonaire doivent s'associer assez volontiers. Or, cette coexistence a été constatée par beaucoup d'auteurs. Dans un traité de médecine classique, Marfan (41) rappelle la fréquence du *muguet* au niveau du poumon des phtisiques. Artault (42), qui a spécialement étudié la flore des cavernes pulmonaires, écrit : « On a maintes fois signalé la présence du *muguet* dans des cavernes pulmonaires et je ne serai donc pas le premier à en avoir obtenu. On ne manquera pas d'objecter que le *muguet* provenait de la bouche ; mais je l'ai décelé maintes fois dans des crachats ou des cavernes, sans qu'il colonisât dans la bouche ou le pharynx des tuberculeux. » De son côté, Collet (43) rapporte : « Le *muguet* est un parasite assez fréquent des parois des cavernes pulmonaires tuberculeuses... *A part cela, le muguet pulmonaire est excessivement rare* ; Rebattu et Garin n'en ont réuni que 5 observations. » Il semble donc bien qu'il y ait une relation toute spéciale au niveau des poumons entre la tuberculose et le *muguet* (1).

(1) Les modifications du sérum chez les animaux vaccinés contre l'oïdium *albicans* ont suggéré à Roger (49) un rapprochement entre l'oïdo-mycose et les affections bactériennes.

2° Dans une étude récente, consacrée à l'*Aspergill*-*lose* pulmonaire, Macaigne et Nicaud (44) écrivent que l'*Aspergill*lose est le plus souvent associée à la tuberculose « et de nombreuses observations étiquetées au début comme des cas d'*Aspergill*lose pure, ont été reconnues, au cours de l'évolution, comme des exemples d'*aspergill*lose associée à la tuberculose... L'*Aspergill*lose représente sans doute souvent un parasite associé au b. de Koch. »

3° On a remarqué également l'association d'*aspergill*lose et de mucormycose à la tuberculose pulmonaire chez les diabétiques en état d'acidose (Renon) (45).

4° Bezançon et Chevalley (46) ont rapporté que les associations microbiennes dans la tuberculose étaient beaucoup plus rares qu'on le croyait, cette question ayant été faussée par des erreurs de technique ; le crachat nummulaire des phtisiques ne renferme que le b. de Koch. « Il est bien réel cependant, disent-ils, que dans certains cas il se produit de véritables infections associées : nous l'avons vu pour le muguet, l'*aspergill*lose. »

Pour les raisons précédentes, on tend de plus en plus actuellement à assimiler le b. tuberculeux aux champignons. En 1910, Dostal (47), après plusieurs années de recherches, faisait du b. tuberculeux la forme parasite de certaines moisissures. Récemment, Sartory (48), classait le b. tuberculeux dans les Microsiphonés (Actinomyces ou Oospora).

Ces analogies et ces associations qui s'affirment ainsi de plus en plus entre le *b. tuberculeux* et les champignons, amènent à penser que, comme ces derniers, c'est en milieu acide plutôt qu'en milieu alcalin que l'agent de la tuberculose doit le plus généralement se complaire chez les êtres vivants.

Nous venons donc d'exprimer deux indications au sujet de la réaction organique optima pour le *b. tuberculeux*. Remarquons qu'elles sont concordantes; mais nous nous garderions de leur attribuer une valeur absolue et nous répétons qu'elles n'ont pour nous que la valeur de suggestions. Nous allons consacrer le chapitre suivant à les fortifier.

CHAPITRE IV

Le facteur acide-base et le développement des lésions tuberculeuses Notions physio-pathologiques

C'est pour la clarté de l'exposé que nous séparons ce chapitre du précédent; en réalité l'un et l'autre ont trait à la biologie du b. tuberculeux dans ses rapports avec le facteur acide-base. Mais, alors que le dernier chapitre était consacré aux notions bactériologiques, ce chapitre expose des notions physio-pathologiques.

Y a-t-il in vivo une relation entre la réaction acide-base locale, tissulaire, et le développement du b. tuberculeux et des lésions qu'il provoque ? Quelle est la réaction organique optima pour l'évolution du processus tuberculeux ?

Sans méconnaître les difficultés qui entourent un pareil sujet et toutes les réserves que comporte son étude, il nous a paru intéressant de

poser ces questions qui intéressent directement la physiologie du « terrain d'évolution » en tuberculose et d'y répondre par les notions actuellement acquises. Disons de suite que ces notions viennent confirmer les présomptions émises à la fin du précédent chapitre relativement au rôle favorisant de l'acidité du milieu.

Plusieurs de ces notions, que notre analyse est obligée de séparer, sont connexes. Nous envisagerons successivement :

- I. L'acido-résistance du b. tuberculeux.
- II. L'importance des acides gras.
- III. L'influence du facteur acide-base sur l'activité des toxines et diastases des foyers tuberculeux.
- IV. L'influence du facteur acide-base sur les fonctions leucocytaires de défense.
- V. Quelques faits cliniques.
- VI. L'acidité tissulaire.
- VII. Résumé.

I. — *L'acido-résistance du bacille tuberculeux*

Ehrlich le premier indiqua la résistance du b. tuberculeux à la décoloration par les acides; de là l'épithète d'« acido-résistant » qui lui fut donnée. Nous envisagerons : (a) La cause de l'acido-résistance ; (b) Ses relations avec le pouvoir pathogène du bacille.

a) *Quelle est la cause de l'acido-résistance?* On l'a tour à tour attribuée aux substances grasses du bacille, à ses matières albuminoïdes, à un corps à fonction alcool (mykol de Tamura...), à un complexe

albumino-cellulosique, à la chitine, à la cholestérine... enfin à toutes ces substances réunies : « à part les graisses neutres, toutes les substances principales du bacille seraient acido-résistantes » (Bezançon et Philibert, 1).

Les corps gras du bacille jouent certainement un rôle important. On sait que la plupart des bacilles accidentellement acido-résistants ont été observés dans des milieux gras (beurre, smegma, etc.) et que c'est en se développant sur de tels milieux qu'ils paraissent acquérir l'acido-résistance. *Ce sont les acides gras libres et non les graisses neutres qui sont doués de cette propriété*; Camus et Pagniez ont montré que les graisses neutres ne sont pas acido-résistantes et qu'elles ne le deviennent que par le rancissement, c'est-à-dire par la transformation en acides gras. Nous avons tenu à vérifier l'acido-résistance des acides gras par un procédé très simple : nous avons imprégné plusieurs morceaux de papier filtre avec divers acides gras : acides oléique, ricinoléique, stéarique, palmitique, arachidique (ces trois derniers dissous dans l'éther); nous avons ensuite coloré les papiers par la solution phéniquée de Ziehl; nous avons alors constaté que les taches grasses colorées ne pouvaient être effacées par l'acide nitrique au tiers, tandis que les parties de papier non imprégnées d'acides gras, se décoloraient complètement par l'acide.

Nous ne voulons pas dire par là que les acides gras soient la cause exclusive de l'acido-résistance. « Dégraissés successivement par l'éther, l'alcool et

le chloroforme, et d'une façon pour ainsi dire totale, les b. de Koch restent acido-résistants (Auclair et Paris); l'acido-résistance apparaît donc comme liée autant à la composition chimique qu'à la constitution physique des composants du b. de Koch » (Bezanson et Philibert, 1). Ainsi l'*acido-résistance paraît avoir une cause double : physique et chimique*. Les acides gras n'en restent pas moins un de ses principaux facteurs : « L'acido-résistance, tout en étant la résultante des divers composants du bacille et de son intégrité physique, est due *surtout aux matières grasses et principalement aux acides gras libres* » (Lobstein, 2).

b) Cette acido-résistance n'a-t-elle que la valeur d'une simple propriété de coloration, d'un simple caractère tinctorial ? ou *possède-t-elle des relations avec le pouvoir pathogène du b. tuberculeux* ? On ne peut trancher la question d'une façon précise.

On sait qu'il y a de nombreux bacilles acido-résistants qui ne sont pas pathogènes ; on peut même dire que la majorité des acido-résistants de la nature ou des animaux sont saprophytes.

On sait d'autre part que des b. tuberculeux peuvent demeurer virulents bien qu'ayant perdu leur acido-résistance. Fiessinger (3) écrit à propos du rôle de la lipase leucocytaire en tuberculose : « Même après le mordantage lipasique, le bacille n'est pas détruit ; quoique granuleux et non-acido-résistant, il est encore virulent... »

On ne peut donc affirmer que le pouvoir pathogène soit subordonné à l'acido-résistance. Néanmoins un

certain nombre de relations existent entre l'un et l'autre. On sait, par exemple, que les b. tuberculeux les plus virulents sont aussi les plus acido-résistants. Les bacilles dont la virulence est modifiée (cultures homogènes) sont aussi ceux qui perdent leur acido-résistance le plus facilement. L'acido-résistance est faible chez les bacilles jeunes. « L'absence d'acido-résistance chez les b. de Koch jeunes des cultures en voile a été signalée par Marmorek, étudiée depuis par Bezançon et Philibert par le procédé élégant de la coloration des voiles » (P. Courmont, 4).

Les relations entre l'acido-résistance et la virulence sont particulièrement intéressantes à étudier dans les *cultures homogènes*; on les trouvera décrites en détail dans les publications des deux auteurs de la méthode : S. Arloing et P. Courmont (5). En culture homogène, *l'acido-résistance des bacilles est très modifiée* ; un grand nombre de bacilles l'ont perdue, les uns complètement, d'autres partiellement; *quant à la virulence, elle est très modifiée et peut même disparaître*; au début de leur adaptation, les cultures homogènes ont une virulence affaiblie et très irrégulière, tuberculisant à peine le cobaye par inoculation sous-cutanée avec des lésions seulement ganglionnaires; certains bacilles ne tuberculisent le lapin que par voie intraveineuse, donnant surtout des lésions septicémiques (S. Arloing et P. Courmont, 5). Notre Maître, le Professeur P. Courmont (4) a pu écrire : « En cultures homogènes, surtout sur milieux ordinaires, le bacille perd un certain nombre de propriétés essentielles (acido-résistance et virulence) et

en acquiert d'autres inattendues (mobilité... agglutinabilité, etc.).

Enfin il semble ressortir des récents travaux de Arima, Aoyama et Ohnawa (6) qu'il y a une certaine relation entre la perte de l'acido-résistance et l'acquisition du pouvoir antigène.

II. — *L'importance des acides gras*

Il nous faut considérer les acides gras du *b. tuberculeux* lui-même et ceux des tissus tuberculeux.

1. *Acides gras du b. tuberculeux.* — On a vu plus haut que les acides gras sont un des facteurs de l'acido-résistance du *b. tuberculeux*.

D'autre part il est établi expérimentalement *qu'ils interviennent directement dans la production des lésions tuberculeuses* (1). Le fait est prouvé par les expériences de Camus et Pagniez (7) qui, injectant dans la trachée ou dans les veines d'animaux divers acides gras, ont obtenu une série de lésions dont plusieurs rappelaient celles de la tuberculose pulmonaire. « Il nous paraît évident, écrivent les deux auteurs, que si par un moyen quelconque on parvient à neutraliser leur action, on gênera dans une certaine mesure le développement du bacille dans l'organisme... si les acides gras sont détruits, un des moyens d'action du bacille aura été supprimé ».

L'importance quantitative des acides gras dans la constitution même du *b. tuberculeux* est connue. La

(1) Ce qui ne veut pas dire qu'ils soient seuls en cause. (Voir page 258 l'action des ferments leucocytaires.)

proportion en serait de 69 % pour Lobstein. Bien que la présence d'acides gras *libres* dans le b. tuberculeux ne soit pas admise par Frouin et Guillaume (8), elle est affirmée par la majorité des auteurs. Wells (9), tout en reconnaissant que la plus grande partie de ces acides gras ne se trouve pas en nature, mais sous forme de cires, évalue le taux des acides gras libres à 17 % de l'extrait par l'éther-alcool. « Si l'on accepte les résultats de Aronson, Kreisling et Goris — dit-il — la graisse du b. tuberculeux est une *graisse rance contenant 15 % de son poids d'acides gras libres* ».

2. *Acides gras des tissus tuberculeux.* Il ressort des analyses de Babes (10) que la dégénérescence des tissus tuberculeux et des exsudations qui s'y trouvent produit des acides gras, des savons calcaires et seulement à la fin des graisses neutres; dans les parties caséuses se trouvent surtout des acides gras, des éthers, de la cholestérine et des savons calcaires. La présence constante d'acides gras dans les foyers tuberculeux en voie de caséification, fait presumer de leur réaction acide. Pour Jobling et Petersen (11), *le centre des foyers caséifiés a une réaction acide qui est proportionnelle à l'excès des acides gras sur les alcalis venant des tissus voisins* ; nous aurons à revenir sur ce point à propos des diastases des tissus tuberculeux.

III. — *L'influence du facteur acide-base sur l'activité des toxines et des diastases des foyers tuberculeux*

Si le développement microbien est influencé par la réaction du milieu (voir chapitre précédent), la production et l'activité des toxines l'est aussi (1); ce fait confirme l'analogie qu'il y a entre les toxines et les diastases, dont l'activité, on le sait bien, est liée étroitement à la réaction du milieu. Nous envisagerons les rapports du facteur acide-base avec

- a) la tuberculine,
- b) la caséification tuberculeuse,
- c) l'autolyse des tissus caséifiés.

a) TUBERCULINE.

Sur les rapports du facteur acide-base avec la tuberculine, nous citerons le récent travail de Fernbach et Rullier (12). Il résulte des expériences de ces auteurs que la neutralisation et l'alcalinisation de la tuberculine (sans formolisation préalable) n'amènent aucun changement dans son pouvoir toxique sur le cobaye tuberculeux. Par contre, si l'on bloque au préalable les groupements aminés de la tuberculine par le formol (réaction de Sorensen), la neutralisation par la soude de la fonction carboxyle (COOH)

(1) Roux et Yersin ont établi que les cultures du b. diphtérique diffèrent beaucoup de toxicité suivant la réaction du milieu, l'activité de la toxine augmentant en même temps que l'alcalinité.

qui apparaît après formolisation annule le pouvoir mortel de la tuberculine vis-à-vis du cobaye tuberculeux; *et ce pouvoir mortel il est possible de le faire réapparaître par acidification.* Il semble donc que la *fonction carboxyle joue un rôle important dans la toxicité de la tuberculine et que sa neutralisation par la soude supprime cette toxicité.*

b) LE FACTEUR ACIDE-BASE ET LA CASÉIFICATION.

D'après Wells (9) la caséification tuberculeuse est précédée d'une nécrose de coagulation; Schmoll (13) a montré que ce processus portait sur les protéines cellulaires qui subissaient une coagulation presque complète. On ne sait pas encore exactement comment cette coagulation se réalise dans le tubercule; Wells suggère qu'il y a « coagulation acide par l'action des acides formés dans les cellules asphyxiées ».

Le processus intime de la caséification elle-même a fait l'objet de diverses interprétations. Les uns incriminent, non sans vraisemblance, l'anémie tissulaire consécutive aux oblitérations artérielles et le fait que le tubercule est avasculaire. D'autres mettent en cause une toxine spéciale (éthéro-bacilline d'Auclair).

Du magistral ouvrage de Calmette (14), nous extrayons les lignes suivantes : « Il n'est pas possible d'attribuer aux graisses ou aux cires qui forment la majeure partie de la membrane d'enveloppe des b. tuberculeux l'origine du processus de caséification. Il est beaucoup plus probable que *les ferments cellulaires jouent ici le rôle principal...* On doit admettre que la caséification des tubercules est le résultat

de l'action toxique, directe et locale, du bacille et de ses sécrétions diastasiques ou toxiques, sur les cellules géantes qui les contiennent... La destruction (par le bacille) du leucocyte parasité met en liberté dans les humeurs outre l'amas de bacilles jeunes qui s'étaient développés dans son protoplasme, des débris de noyaux cellulaires dégénérés et *des enzymes complexes d'origine leucocytaire.* »

Parmi ces enzymes se trouvent des ferments *protéolytiques* qui doivent jouer dans la caséification un rôle primordial; c'est dire l'intérêt qui s'attache aux conditions dans lesquelles elles agissent. Des quelques travaux parus sur ce sujet nous retenons spécialement ceux de Opie et Barker (15) *parce qu'ils font intervenir la réaction du milieu dans le processus de la caséification.*

Opie et Barker ont montré que les tissus tuberculeux contiennent deux ferments ou enzymes, d'origine leucocytaire et capables de digérer les substances protéiques. Au premier stade de leur développement les tissus tuberculeux renferment un ferment caractérisé par le pouvoir de digérer les protéines dans un milieu neutre ou mieux alcalin; cette diastase ou leucoprotéase est sécrétée par les leucocytes polynucléaires (1) qui, on le sait, interviennent les premiers lors de l'invasion tuberculeuse; son activité diminue très vite et elle disparaît complètement à mesure que les polynucléaires cèdent le pas aux mononucléaires dans le foyer tuberculeux. Il existe

(1) Elle est analogue à celle qui est sécrétée par les polynucléaires dans la plupart des exsudats inflammatoires.

une deuxième diastase protéolytique, beaucoup plus importante que la précédente; elle est présente dans le tubercule à tous les stades de son développement; elle digère les protéines avec une activité considérable mais *seulement si la réaction du milieu est acide; elle est inactive en présence d'une légère alcalinité*; elle est faiblement active en milieu neutre; c'est la lymphoprotéase d'Opie (1); elle est sécrétée par les cellules épithélioïdes qui forment, on le sait, le principal élément des tissus tuberculeux; elle est présente en abondance dans le tubercule et *manifeste son maximum d'activité au moment où la caséification survient*; à mesure que celle-ci progresse, son activité diminue, si bien que dans les tissus complètement caséifiés sa quantité devient insignifiante; elle ne disparaît que lorsque la caséification est complète.

Ainsi l'alcalinité est favorable à la leucoprotéase mais arrête la lymphoprotéase; celle-ci par contre est considérablement activée par l'acidité du milieu. Dans les tissus tuberculeux la leucoprotéase disparaît rapidement et son rôle paraît minime relativement à celui de la lymphoprotéase qui accompagne tous les stades de la caséification; *l'activité protéolytique de la lymphoprotéase va de pair avec le processus de la caséification pour disparaître lorsque celle-ci est consommée*.

« Les faits précédents, écrivent Opie et Barker, suggèrent une explication partielle de la nature du tubercule et des changements qui y surviennent. Il

(1) Elle est analogue à la diastase sécrétée par les grands mononucléaires dans certains exsudats inflammatoires.

n'est pas improbable que la caséification qui, comme l'autolyse, est accompagnée par la disparition des noyaux cellulaires, dépend en partie de la présence dans les cellules épithélioïdes du tubercule de cette enzyme protéolytique ». Ceci revient à dire que *la caséification dépend en partie de la réaction acide du milieu*. Plusieurs auteurs (Wiener, 16, Biondi, 17, Hedin et Rowland, 18) ont d'ailleurs montré que *la digestion des albumines tissulaires est plus active en milieu acide qu'en milieu alcalin ou neutre*.

Certes il ne faut pas voir dans cette action diastasique et dans la réaction acide locale qui la conditionne l'unique facteur de la caséification tuberculeuse. Nous avons déjà dit que le manque de vascularisation des tissus tuberculeux devait aussi intervenir. On peut noter à ce propos que les deux facteurs vasculaire et diastasique sont liés, en ce sens que l'anémie des tissus rend les cellules plus sensibles à la protéolyse; par contre, il est établi que les deux protéases des tissus tuberculeux sont inhibées lorsqu'elles sont mises en présence de sérum sanguin ⁽¹⁾.

Quoiqu'il en soit, on voit le rôle joué par la réaction du milieu dans le déterminisme local des lésions tuberculeuses; l'acidité du milieu paraît conditionner en partie la caséification.

(1) Nous nous demandons même s'il ne faut pas voir là une des raisons de la non évolution des lésions pulmonaires tuberculeuses chez les sujets atteints de stase pulmonaire, de poumon cardiaque, la sérosité sanguine dont est alors gorgé le poumon venant inactiver les diastases protéolytiques tuberculeuses.

Nous avons cru intéressant de rechercher si la biologie des végétaux et notamment des champignons offrait des faits analogues, c'est-à-dire montrant l'influence de la réaction acide du milieu sur le développement de lésions pathologiques. Nous en avons trouvé un exemple dans les observations de Nobécourt (19) sur le mécanisme de l'action parasitaire de certains champignons; cet auteur, étudiant l'action de pourriture exercée sur divers fruits par le *Penicillium glaucum* et le *Mucor stolonifer*, conclue que cette action est due à des toxines sécrétées par ces champignons et que *ces toxines fongiques n'agissent qu'en milieu acide*. N'est-il pas frappant de constater que la toxine caséifiante des tissus tuberculeux, de même que la toxine des champignons précités, n'agit qu'en milieu acide ? Peut-être verra-t-on là un argument de plus en faveur de la parenté mycologique du processus tuberculeux.

c) LE FACTEUR ACIDE-BASE ET L'AUTOLYSE DES TISSUS CASÉIFIÉS.

Plusieurs auteurs (Schmoll, Wells, Jobling et Petersen) ont souligné le fait que les zones caséuses persistaient très longtemps sans autolyse; et pourtant, remarquent-ils, dans les autres nécroses de coagulation (syphilis exceptée), le tissu mort est bientôt enlevé par autolyse et phagocytose. L'autolyse du caséum tuberculeux ne survient guère que comme résultat des infections secondaires, celles-ci déterminant l'arrivée des leucocytes et le rapide ramollissement de la zone caséuse. Ce manque d'autolyse, en

l'absence d'infection mixte, amène à penser que les tissus tuberculeux renferment des substances inhibitrices de ce processus.

Les alcalis apparaissent comme de telles substances inhibitrices de l'autolyse. Jobling et Petersen (11) ont en effet montré que le b. tuberculeux contient des acides gras non saturés qui, lorsqu'ils sont neutralisés, acquièrent le pouvoir antitryptique, c'est-à-dire inhibent l'action autolytique des diastases des tissus caséifiés. Ainsi s'expliquerait l'absence d'autolyse dans le caséum tuberculeux.

Comment concevoir l'autolyse qui survient au centre des grandes masses caséuses, alors qu'il n'y a pas d'autolyse à leur périphérie ? *A la périphérie*, les acides gras libérés par la mort des cellules sont neutralisés par les alcalis des humeurs et des tissus environnants ; les savons ainsi formés empêchent la protéolyse jusqu'à ce que des phagocytes envahissant la périphérie ouvrent un chemin aux humeurs ambiantes et leur permettent ainsi de diluer les savons, de telle sorte que l'autolyse ne sera plus inhibée. *Au centre* de la zone caséuse, les alcalis venus de la périphérie sont vite neutralisés et les tissus deviennent acides proportionnellement à l'excès des acides gras libres ; dès lors, les diastases autolytiques ne sont plus inhibées, l'autolyse va se produire. Wiener, Biondi, Hedin et Rowland ont d'ailleurs vérifié que c'était en milieu acide que les diastases autolytiques agissaient le mieux.

On pourrait donc trouver là une explication au moins partielle du ramollissement, de l'excavation

progressive et excentrique des grands foyers caséifiés (1).

On voit, par ce qui précède, le rôle tenu par les acides gras, par les alcalis qui les neutralisent et par l'acidité du milieu, dans la marche des lésions tuberculeuses. Les acides gras sont-ils neutralisés, l'action autolytique des diastases contenues dans les tissus caséifiés est inhibée ; cessent-ils d'être neutralisés et la réaction du milieu devient-elle acide, l'autolyse est possible.

Sans doute, les notions exposées dans les deux paragraphes précédents appellent-elles d'autres recherches ; néanmoins, elles nous font déjà entrevoir les relations du facteur acide-base avec la caséification et l'autolyse des tissus tuberculeux (2). *La réaction acide du milieu apparaît comme particulièrement favorable à l'évolution du processus tuberculeux.*

(1) Ajoutons que, d'après Jobling et Pétersen, le caséum des poumons contient relativement peu de substances inhibitrices des ferments autolytiques ; il en contient moins par exemple que le caséum des ganglions lymphatiques. La présence de ces substances inhibitrices a été constatée dans les foyers de pneumonie caséuse.

(2) Cette intervention locale du facteur acide-base dans la marche des processus pathologiques est un fait sans doute assez général. En dehors de la tuberculose la pathologie pulmonaire en fournit déjà un autre exemple : il s'agit de la *pneumonie*. Lord (20) pense que la crise et la guérison de cette affection sont dues à un changement local biochimique dans le cours duquel le « point mortel acide » du pneumo-coque est atteint ; il a montré la présence dans l'exsudat pneumonique de deux ferments protéolytiques qui opéreraient le travail de résolution et qui sont actifs à des pH différents, ceux-ci représentant sans doute les réactions prises successivement par l'exsudat pneumonique.

IV. — *L'influence du facteur acide-base sur les fonctions leucocytaires de défense*

Il est bien établi aujourd'hui que le facteur acide-base intervient dans le comportement des leucocytes. Nous venons d'ailleurs de montrer son influence sur les ferments protéolytiques leucocytaires des tissus tuberculeux. Mais les fonctions leucocytaires sont multiples et nous devons considérer encore l'influence de la réaction acide-base sur les fonctions de défense antimicrobienne.

Comme les réactions leucocytaires jouent un rôle de premier plan dans la lutte contre le *b. tuberculeux* (1), nous croyons légitime d'envisager dans ce chapitre leurs relations avec le facteur acide-base. Bien que nos connaissances sur ce sujet soient encore limitées, elles nous apportent déjà quelques notions qui concordent avec les faits précédemment exposés : les expériences s'accordent en effet pour montrer l'action défavorable de l'acidité du milieu sur les fonctions leucocytaires de défense antimicrobienne.

Hamburger et Hekma (21), les premiers à notre connaissance, ont analysé méthodiquement *l'influence des ions H sur l'activité des globules blancs et no-*

(1) Nous avons exposé dans la I^{re} partie de ce travail l'essentiel de la question des leucocytes dans la tuberculose : expériences de Borrel et de Madelaine, intervention des polynucléaires, puis des mononucléaires, rôle de fixation et d'englobement rempli par ceux-ci, absence de phagocytose au sens propre du mot. Dans la tuberculose expérimentale, de même que chez les animaux réfractaires, il n'y a pas digestion du bacille; celui-ci est immobilisé mais reste vivant.

tamment sur la phagocytose. Cette activité est influencée défavorablement par la diminution de l'alcalinité normale du sérum ; les auteurs ont pris une suspension de leucocytes dans du sérum sanguin et y ont ajouté une solution de SO^4H_2 $\frac{\text{N}}{2}$ de façon à avoir une dilution à $\frac{\text{N}}{600}$ dans ces conditions, l'activité des leucocytes s'est montrée nettement diminuée.

Schwytzer (22) et Sawtchenko (23) ont confirmé l'importance de la réaction du milieu pour la phagocytose ; d'après Schwytzer, l'acidité a une influence défavorable et la concentration en ions H optima pour l'activité des leucocytes est voisine de la neutralité.

Evans (24) a donné en 1922 une bonne étude expérimentale de la *toxicité des acides pour les leucocytes*. Portés dans des solutions faiblement acides, les leucocytes ont le pouvoir d'en absorber les ions H ; s'ils en absorbent beaucoup, *ils perdent en grande partie leur pouvoir phagocytaire* (1), si bien que, dans les expériences de phagocytose *in vitro*, il y a lieu de veiller soigneusement à ce que les leucocytes ne soient pas en milieu acide. L'auteur donne comme *réaction optima pour la phagocytose* pH 7,0 à 7,6, *c'est-à-dire une réaction neutre ou légèrement alcaline*. Il étudie d'autre part l'influence des ions H sur le chimiotropisme et rapporte de nombreux exemples de *l'action de chimiotaxie négative exercée par les*

(1) Certains acides organiques : lactique, acétique, et surtout butyrique, ont en outre une toxicité spécifique, qui est à ajouter à celle propre aux ions H.

ions H. Il affirme enfin que les leucocytes sont peu affectés par des solutions de légère alcalinité.

D'autres auteurs (Noguchi, Eggers, Arkin, 25) ont étudié l'influence des acides sur la *réaction opsonique* du sérum et ont constaté qu'elle était inhibitrice.

Les notions précédentes s'appliquent à l'étude du processus tuberculeux. Les foyers tuberculeux ayant une réaction acide, proportionnelle au taux des substances acides (acides gras...) qu'ils renferment, on conçoit que les fonctions leucocytaires et notamment la phagocytose, en soient affectées. On peut aussi se demander à ce propos si la non-digestion du b. tuberculeux par les phagocytes, fait qui, nous l'avons dit, est général, ne tient pas au moins en partie à la présence d'acides gras dans l'enveloppe adipo-cireuse du bacille ; *l'absence de phagocytose, même chez les animaux réfractaires à la tuberculose, ne peut tenir qu'à un facteur physico-chimique propre au bacille lui-même.*

Il semble bien que le b. tuberculeux ne puisse être phagocyté en milieu acide. Les travaux de N. Fiessinger (26) déjà cités, ont établi que la lipase leucocytaire ne suffit pas à détruire ce bacille ; celui-ci subsiste même après le « mordantage lipasique » ; quoique granuleux et non acido-résistant, il reste virulent, et pour effectuer sa bactériolyse complète, il faut encore l'action finale de la protéase leucocytaire (telle qu'elle se produit dans le ganglion tuberculeux froid réchauffé par des injections modificatrices). Or, *cette protéase leucocytaire dont l'intervention semble décisive n'agit — telle*

la trypsine pancréatique — *qu'en milieu légèrement alcalin* (Opie et Barker, 15 ; N. Fiessinger et P.-L. Marie, 27). N'est-ce pas à dire que *le b. tuberculeux ne peut être vraiment phagocyté, digéré, qu'en milieu alcalin ?*

Ainsi, de même que nous avons conclu dans le paragraphe précédent que la réaction acide du milieu conditionne en partie la caséification, de même nous sommes amené à conclure ici que l'acidité du milieu est une condition défavorable pour les fonctions leucocytaires de défense antituberculeuse : chimiotropisme et surtout phagocytose. *Que l'on considère l'évolution anatomique du tubercule ou l'attaque du bacille par les leucocytes, l'acidité du milieu paraît jouer le même rôle favorable au processus tuberculeux, alors que l'alcalinité paraît lui être défavorable.* Notre étude de l'influence locale du facteur acide-base sur le développement des lésions tuberculeuses nous amène à des données convergentes qui s'étayent mutuellement (1).

V. — *Faits cliniques*

Ayant constaté que l'acidité du milieu jouait un rôle favorisant dans le développement des lésions tuberculeuses, nous avons cherché si l'histoire clinique de la tuberculose offrait des exemples capables d'illustrer notre point de vue.

(1) Mentionnons que d'après Landouzy (28) l'alcalinité des humeurs prédisposerait à la sclérose.

Que les lésions tuberculeuses *puissent* se développer en milieu acide, le fait est indéniable ; l'exemple de la tuberculose gastrique (1) et de la tuberculose urinaire le montre assez, sans d'ailleurs aucunement permettre de dire que l'acidité du milieu ait joué un rôle favorisant pour la tuberculose. On sait que les urines restent longtemps acides au cours de la tuberculose urinaire, et cela même au stade de pyurie tuberculeuse ; nous lisons, dans un traité classique (29), à propos de la tuberculose vésicale : « Fait curieux à noter, remarqué par Pousson, ces *urines purulentes* subissent rarement la fermentation ammoniacale et *demeurent acides*. Malmejac avait déjà attiré l'attention sur ce fait, qui a été confirmé ultérieurement par Franck et Hottinger. Toutefois, quand des infections secondaires surviennent, les urines peuvent devenir alcalines. » (Ertzbischoff). Nous enregistrons simplement le fait, en nous défendant de vouloir en tirer une conclusion quelconque, sinon qu'il y a entre la tuberculose urinaire et l'acidité de l'urine une association particulière et qui demeure inexpiquée (2).

L'exemple clinique le plus frappant est sans doute celui du *diabète*. Il est banal de rappeler la fréquence de la tuberculose pulmonaire chez les diabétiques et la façon toute spéciale dont évolue alors la maladie : évolution très rapide et froide. Pour

(1) Sans suivre les exagérations de ceux qui font de tout ulcère gastro-duodéal une lésion tuberculeuse, on peut admettre la possibilité de l'origine tuberculeuse de l'ulcus gastro-duodéal (F. Arloing, 30, Cade et P. Ravault, 31).

(2) On pourrait rechercher l'effet sur la tuberculose urinaire de l'alcalinisation prolongée de l'urine par l'ingestion d'alcalins.

M. Labbé (32) : « Il n'est pas de maladie qui prédispose autant à la tuberculose que le diabète sucré... et la prédisposition effrayante des diabétiques à la tuberculose est reconnue par tous les auteurs ». Pour Le Goff (33), 30 à 40 % des diabétiques meurent tuberculeux.

On lit assez couramment que les diabétiques meurent surtout d'acidose *ou* de phtisie, comme si l'une de ces complications préservait le malade de la seconde. En réalité, on trouve dans la littérature de nombreuses observations de diabète avec acidose et tuberculose ; c'est précisément à propos de cette association qu'a surtout été posée et discutée la question de l'insulinothérapie chez les diabétiques tuberculeux (Blum et Schwab, 34 ; M. Labbé, Bith et Boulin, 35 ; Cheinisse, 36, etc.).

Pour notre part, nous avons observé depuis quelques années, un nombre relativement élevé de diabétiques dans la clinique de notre maître le Professeur Roque, et nous avons pu constater plusieurs fois l'association d'un état d'acidose avec la tuberculose pulmonaire, celle-ci d'ailleurs étant assez souvent latente et découverte à l'autopsie. Nous pensons que cette coexistence est plus fréquente qu'on le croit, surtout à la période terminale de l'acidose diabétique. Peut-être est-elle assez souvent méconnue du fait de la latence de la tuberculose.

A propos du diagnostic de cette association clinique, nous rappelons ce que nous avons dit page 197 : *En cas de tuberculose pulmonaire concomitante, la réserve alcaline perd sa valeur habituelle comme*

test d'acidose diabétique ; la diminution de R. A. que devrait provoquer l'acidose diabétique est en effet plus ou moins compensée par l'augmentation de R. A. que provoque l'acidose gazeuse due à la tuberculose. L'importance pratique de ce fait nous paraît double :

a) Il ne faut plus compter dans ce cas sur le taux de la R. A. pour établir le diagnostic d'acidose ;

b) Chez un diabétique qui présente des signes cliniques d'acidose et chez lequel la R. A. est néanmoins voisine de la normale, nous sommes conduit à soupçonner une détermination pulmonaire. Trois fois en trois ans les conditions précédentes se sont présentées à nous (syndrome d'acidose diabétique avec R. A. presque normale) et trois fois l'autopsie révéla des lésions de tuberculose pulmonaire, récentes, évolutives, cliniquement latentes.

Pourquoi cette prédisposition des diabétiques à la tuberculose et pourquoi chez eux l'évolution si rapide de la maladie ? Il est légitime de penser que l'acidification humorale au cours du diabète joue, comme l'hyperglycémie, un rôle favorisant. Rénon (37) écrivait à ce propos que « *le développement de la tuberculose diabétique apparaît souvent à la fin de la maladie, quand le sucre diminue et quand l'organisme est en pleine intoxication acide* » ; il remarquait aussi que l'association du milieu acide et du milieu sucré, comme cela se produit à la fin du diabète lors de l'intoxication acide, favorise singulièrement les cultures des moisissures, comme en témoignent les cas d'aspergillose et de mucormycose chez

les diabétiques ; le fait est intéressant à noter, si l'on admet la parenté mycologique du b. tuberculeux.

VI. — *L'acidité tissulaire*

Nous terminons ce chapitre par quelques considérations de chimie physique qui font l'objet de nos recherches actuelles et sur lesquelles nous ne pouvons donner qu'un modeste aperçu.

Nous avons dit que le b. tuberculeux préférerait les milieux acides ; on pourrait nous objecter que les tissus susceptibles d'être tuberculisés ont une réaction analogue à celle du sang, c'est-à-dire alcaline, et que cela cadre mal avec l'affirmation précédente.

En réalité, c'est une opinion fausse et théorique que celle encore très répandue qui veut que les cellules et les tissus aient une réaction identique à celle du sang et que leur vie intérieure ne soit possible qu'en milieu alcalin. Outre que les cellules ne baignent pas directement dans le sang, mais dans les liquides interstitiels, elles en sont séparées par des surfaces qui jouent le rôle physique de membranes ; sans doute, les cellules sont-elles en équilibre avec le milieu ambiant, mais équilibre ne veut pas dire égalité de pH, surtout quand les milieux considérés sont séparés par des membranes. Les notions relatives à l'équilibre de Donnan, aux phénomènes électrostatiques au niveau des membranes, au point isoélectrique des protéines et à son influence sur le pH des gels, amènent à penser que le pH intérieur des

cellules peut et même doit être différent du pH des liquides ambiants. Récemment, l'expérimentation entre les mains de divers auteurs et notamment de Vlès et de ses collaborateurs (38) a d'ailleurs établi que le pH intérieur cellulaire devait être le plus généralement bas et qu'on pouvait opposer cette acidité des tissus à celle du sang.

Nous avons voulu vérifier le fait pour le tissu pulmonaire, lieu d'élection de la tuberculose. *Quelle est donc la réaction du tissu pulmonaire ?*

Rappelons pour mémoire l'hypothèse de Verdeil (39) : sécrétion par le parenchyme pulmonaire d'un corps très acide, l'acide pneumique. En 1886, Garnier (40), reprenant l'idée de Verdeil, fit inhaler des poussières de bleu d'outremer à des cobayes pendant deux et trois mois, constata à l'autopsie le virage du colorant au vert jaunâtre, et conclut à l'acidité du tissu pulmonaire. Ultérieurement, on admit que le tissu pulmonaire, comme tous les tissus, avait la même réaction que le sang : « La réaction du tissu pulmonaire est alcaline ». (Hugounenq, 41).

Pour notre part, nous avons recherché la réaction ionique du tissu pulmonaire frais et exsangue, chez des cobayes et des lapins sains. Nous avons employé la méthode microscopique d'écrasement dans un indicateur et la méthode potentiométrique, telles qu'elles sont indiquées par Vlès, Reiss et Vellinger (38). C'est une recherche très délicate, dont nous avons déjà exposé les résultats (42). Nos expériences nous ont donné comme moyenne du pH du tissu pulmonaire le chiffre 5,99, soit une réaction nettement

acide. Il y a tout lieu de penser que chez l'homme ce chiffre est du même ordre de grandeur.

Reiss (38), se servant de la méthode des indicateurs, a trouvé chez le chat et la souris un pH pulmonaire de 6.

Récemment, Peyton Rouss (43) a consacré une série de recherches très minutieuses à la réaction des tissus vivants de mammifères. Employant la méthode des colorations vitales, il a établi que les tissus se répartissaient en deux groupes, au point de vue de leur réaction ionique. Dans le premier groupe figurent des tissus ayant une acidité assez légère, leur pH étant supérieur à 6,5 ; tels sont le tissu conjonctif, les tendons, les os, le cartilage. Le deuxième groupe comprend des tissus ayant une acidité très notable, leur pH étant inférieur à 6,5 : foie, pancréas, corticale des reins, muscles volontaires, poumons, etc. Fait intéressant, tous les organes du deuxième groupe ont un métabolisme très actif, contrairement à ceux du premier groupe.

Ainsi, d'une façon générale, les tissus, et notamment le tissu pulmonaire, ont une réaction acide, contrairement au sang.

Quelles relations y a-t-il entre le pH des tissus parasités d'une part, le *b. tuberculeux* et son développement d'autre part ? Nous l'ignorons. On sait seulement actuellement que le *b. tuberculeux* englobé par les leucocytes résiste à leur pH intracellulaire qui doit être voisin de 6. Il semble d'ailleurs que ce ne soit pas tant la question du pH cellulaire qui soit à considérer que celle du point iso-

électrique (1) des cellules ; il y a là un monde de recherches entièrement nouvelles, qui apparaissent encore actuellement très complexes, mais déjà grosses de promesses.

La thèse toute récente de Reiss (44), consacrée au pH intérieur cellulaire, fait suffisamment entrevoir l'importance du pH en biologie cellulaire : « Toute la physiologie cellulaire est à reprendre avec les nouvelles données... La valeur de l'écart entre le point isoélectrique et le pH du protoplasme est d'une importance fondamentale en biologie cellulaire. » La division cellulaire notamment est liée à cet écart entre le point isoélectrique et le pH intracellulaire. Or la biologie bactérienne ne saurait échapper aux lois générales de la physique cellulaire.

VII. — *Résumé*

Nous avons envisagé l'influence du facteur acide-base sur le développement des lésions tuberculeuses,

(1) On sait que les substances protéiques sont des ampholites, c'est-à-dire des électrolytes qui peuvent se comporter comme un corps acide ou comme un corps basique *selon la réaction du milieu* où elles se trouvent. En milieu alcalin, elles se comportent comme si elles étaient acides, en milieu acide comme si elles étaient basiques. Le point isoélectrique (pHⁱ) c'est le pH du milieu qui permet une dissociation égale des valences acides et alcalines, et pour lequel par conséquent la substance protéique se comporte comme un corps neutre. Au-dessous du point isoélectrique, c'est-à-dire dans la zone d'acidité progressive, ce sont les valences alcalines qui se dissocient, l'ampholite se comporte comme un corps basique. Au-dessus du point isoélectrique, c'est-à-dire dans la zone d'alcalinité progressive, ce sont les valences acides qui se dissocient, l'ampholite se comporte comme un corps acide. C'est en passant par le point isoélectrique que l'ampholite d'acide devient alcalin. La connaissance du point isoélectrique est de première importance pour la connaissance des réactions physico-chimiques de la cellule.

étude complexe et demandant de nouvelles recherches, qui nous donne cependant quelques notions assez concordantes.

L'acido-résistance du *b. tuberculeux* n'est pas suffisante à lui conférer son pouvoir pathogène ; elle ne commande pas directement sa virulence ; des relations existent néanmoins entre l'acido-résistance et la virulence.

Les *acides gras libres* du *b. tuberculeux* sont un des facteurs de son acido-résistance ; il est établi expérimentalement qu'ils interviennent dans la production des lésions tuberculeuses.

Les *toxines et diastases protéolytiques* des tissus tuberculeux ont une activité subordonnée à la réaction du milieu ; d'une façon générale, elles sont plus actives en milieu acide qu'en milieu neutre ou alcalin. La caséification et l'autolyse dépendent en partie de la réaction acide du milieu et de l'absence d'alcali dans les tissus.

L'*activité des leucocytes* et notamment la phagocytose sont entravées par l'acidité du milieu. Le *b. tuberculeux* paraît ne pouvoir être phagocyté, c'est-à-dire vraiment digéré, qu'en milieu neutre ou légèrement alcalin.

Que l'on considère l'évolution anatomique du tubercule ou l'attaque du bacille par les leucocytes, l'acidité du milieu paraît jouer le même rôle favorable au processus tuberculeux. Elle peut être considérée comme *un* des éléments du terrain dans la tuberculose. Le facteur acide-base local, tissulaire ou humoral, fait partie des facteurs sans aucun doute *mul-*

tipes qui interviennent dans le déterminisme local des lésions tuberculeuses.

Cette conception est illustrée par la rapidité d'évolution de la tuberculose pulmonaire chez les diabétiques en état d'acidose latente ou manifeste.

On ne peut objecter que les tissus parasités par le bacille tuberculeux ont une réaction alcaline analogue à celle du sang ; d'une façon générale, les tissus ont une réaction acide ; nous avons vérifié expérimentalement le fait pour le tissu pulmonaire.

CHAPITRE V

Considérations thérapeutiques

Ce chapitre comprend quatre sous-chapitres :

- I. — La médication alcaline chez les tuberculeux.
- II. — La médication acide chez les tuberculeux.
- III. — Documents sur les inhalations alcalines.
- IV. — Conception d'ensemble.

I. — La médication alcaline

Nous envisagerons successivement :

- 1° Les données cliniques relatives à la médication alcaline chez les tuberculeux.
- 2° Les données pharmacodynamiques susceptibles d'expliquer les données cliniques.
- 3° Les conclusions pratiques.

1. — *Données cliniques*

Il nous a paru intéressant d'interroger les ouvrages de thérapeutique et de phtisiologie au sujet de l'action des alcalins chez les tuberculeux.

L'administration des alcalins pour peu qu'elle soit faite à doses fortes ou prolongées est généralement reconnue comme ayant un *effet néfaste au cours de la phtisie*; aussi celle-ci apparaît-elle depuis longtemps à ceux qui ont étudié la question comme une *contre-indication à la thérapeutique alcaline, soit médicamenteuse, soit hydrominérale*.

Pour Lemoine et Gérard (1), une des particularités du bicarbonate de soude est d'être contre-indiqué dans la tuberculose. De même pour Arnozan (2), la tuberculose pulmonaire semble être une contre-indication formelle à l'emploi des alcalins à hautes doses. « Les remèdes qui sont les plus préconisés contre elle, écrit-il, sont généralement les acides. Les alcalins non seulement échouent, mais semblent aggraver la situation; cette réflexion ne s'applique pas d'ailleurs aux petites doses de bicarbonate de soude données avant les repas comme excitant de la sécrétion stomacale... D'autre part, la scrofule, la tuberculose, se trouvent mal des stations hydro-minérales alcalines... Enfin, au cours du diabète, l'intervention si fréquente de la tuberculose est une contre-indication aux alcalins. »

Arnozan et Lamarque (3), Baraduc (4), etc..., soulignent le fait que les eaux alcalines sont formellement

contre-indiquées chez les bacillaires. Grossmann (d'Ems) (5) signale que les eaux d'Ems appliquées intempestivement peuvent provoquer de la généralisation et de la tuberculose miliaire; « je crois, dit-il, que même pour les catarrhes liés à la tuberculose, Ems doit être funeste. »

Rénon (6), dont la compétence phtisiologique et l'esprit critique sont connus, considérât les eaux bicarbonatées calciques comme nuisibles aux tuberculeux pulmonaires.

Peut-être n'est-il pas sans intérêt de rappeler ici l'antagonisme d'évolution du terrain tuberculeux et du terrain dit arthritique et à ce sujet l'emploi séculaire des alcalins dans les diverses manifestations attribuées à la diathèse arthritique : goutte, obésité, etc.

Telles sont les données empiriques; on voit qu'elles sont nettement défavorables à l'emploi des alcalins en tuberculose.

2. — *Données pharmacodynamiques*

Pour interpréter l'action des alcalins chez les tuberculeux, nous invoquerons :

A. — Une action digestive, qui paraît simple et peu discutable.

B. — Une action humorale, qui paraît complexe.

Disons de suite que nous aurons surtout en vue ici l'ingestion de *bicarbonate de soude*, sous forme médicamenteuse ou hydrominérale, car c'est là le cas le plus fréquent en pratique.

A. — ACTION DIGESTIVE

Du point de vue de la tuberculose, c'est l'action des alcalins *sur les sécrétions digestives* qui nous paraît la plus intéressante; elle seule nous retiendra donc.

On entend souvent dire que les alcalins accélèrent la sécrétion du suc gastrique. On a même écrit qu'il était impossible de rendre basique le contenu de l'estomac — excepté par des doses toxiques — parce que le suc gastrique augmentait très rapidement et proportionnellement à la quantité d'alcalins ingérés; cette croyance semble fondée sur le vieil aphorisme « *contraria contrariis stimulantur* », qui en réalité n'a pas de base sérieuse.

Expérimentalement chez le chien, il a été établi que les carbonates alcalins introduits dans l'estomac n'augmentent en aucune façon la sécrétion glandulaire. Bien plus, il est démontré que les alcalins peuvent rendre neutre ou même basique le suc déjà sécrété et *empêcher ainsi la digestion gastrique* (Cushny) (7). L'importance de ce fait n'échappera pas si l'on veut bien se rappeler que la *sécrétion du suc pancréatique, du suc intestinal et de la bile est subordonnée à l'arrivée d'une chyme gastrique acide dans le duodénum*.

Le travail digestif peut donc être altéré par l'ingestion d'alcalins et, si l'on considère l'importance primordiale d'un bon fonctionnement digestif chez les tuberculeux, si l'on considère que plusieurs auteurs (J. Roux) (55), etc... ont pu avec beaucoup de vraisemblance faire de l'insuffisance diastasique digestive

un facteur de moindre résistance à la tuberculose, on trouvera déjà là une interprétation de l'action nocive des alcalins.

B. — ACTION HUMORALE

Nous discuterons l'action des alcalins sur l'équilibre des ions métalliques, sur les oxydations organiques, sur l'équilibre acide-base du sang.

a). — DÉSÉQUILIBRE DES CATIONS; DÉCALCIFICATION.

Pour Robin, les *alcalins sodiques* (bicarbonate de soude, eau de Vichy...) étaient des *déminéralisateurs* et devaient être proscrits du régime recalcifiant. Ultérieurement, leur action décalcifiante fut mise en valeur par les travaux de Lœper et Gouraud (8) et fut généralement admise depuis lors ; d'après ces deux auteurs, le bicarbonate de soude accélère l'élimination de la chaux des tissus mous par l'urine, sans s'attaquer à la chaux des os et des cartilages; administré au lapin à la dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 15 par jour, il a diminué de 1 gr. 10 à 0 gr. 90 la chaux du tissu cardio-vasculaire, sans diminuer la chaux du squelette. Pour ces raisons les classiques comme Manquat (9) font du *bicarbonate de soude l'agent décalcifiant le plus sûr* et à ce titre on le voit recommandé dans les traités (Heitz) (10), contre l'athérome artériel, processus qui, remarquons-le en passant, semble bien être un facteur de résistance à l'évolution tuberculeuse. Citons aussi l'opinion de Küss (11) pour lequel les phosphates alcalins ont une action décalcifiante considérable.

Ces constatations sont assez troublantes; quelque idée que l'on se fasse du mode d'action du calcium chez les tuberculeux (et nous avons déjà discuté cette question), il est plus que probable que l'organisme résiste d'autant mieux à la tuberculose que sa richesse calcique est plus grande.

Les données précédentes, émanées surtout de la clinique, viennent d'être vérifiées par de récentes acquisitions dans le domaine de la chimie physique.

Blum et ses collaborateurs (12), au cours de communications d'un très grand intérêt, ont montré que le sodium avait dans les processus biologiques une influence antagoniste sur le calcium et le potassium et que son action pouvait ainsi produire un trouble de l'équilibre des cations. *L'influence réciproque du sodium et du calcium* notamment est une loi. « Si le calcium provoque un départ en excès de sodium, le sodium détermine réciproquement une élimination considérable de calcium par voie rénale. » (Blum, Aubel et Hausknecht). Il y a là matière à expliquer l'action décalcifiante du bicarbonate de soude signalée par les thérapeutes.

D'autre part une relation a été établie entre la concentration en ions calcium du plasma et la réaction du sang; nous avons déjà exposé (page 213) que la concentration du calcium ionisé varie en raison inverse du pH et des bicarbonates du sang; la diminution de l'ion calcium est proportionnelle à l'augmentation de l'alcalinité du sang par l'ingestion d'alcalins.

b). — INFLUENCE DE LA MÉDICATION ALCALINE SUR LES
OXYDATIONS ORGANIQUES

« Les alcalins augmentent les combustions; cette augmentation est un processus nuisible aux tuberculeux; donc les alcalins sont nocifs par l'augmentation des oxydations qu'ils provoquent. » Telle est, schématiquement présentée, une opinion encore assez répandue pour que nous jugions utile de la discuter; disons de suite que nous n'y souscrivons aucunement: d'une part, parce qu'il n'est pas établi indiscutablement que l'augmentation des oxydations organiques soit un processus défavorable aux tuberculeux; d'autre part, parce qu'il n'est pas évident que la médication alcaline augmente le métabolisme et c'est ce dernier point que nous allons envisager.

a) *En chimie*, on sait depuis Chevreul (13) que *l'alcalinité favorise les oxydations in vitro*. Cette loi fut vérifiée par de nombreux auteurs et notamment par Mialhe (14), Liebig (15), Dujardin-Beaumetz (16), qui établirent que beaucoup de substances qui sont inaltérables à l'air s'oxydent dès que l'on ajoute un alcali.

b) *En biologie*, l'action des alcalins et des acides sur les oxydations cellulaires a provoqué des travaux du plus haut intérêt. Loeb (17), à la suite de mémorables expériences, a prouvé que les alcalins favorisaient les processus d'oxydation, les acides ayant une action inverse. L'étude de la parthénogénèse, si intimement liée aux phénomènes d'oxydation, ne laisse aucun doute à se sujet. Warburg (18) a montré qu'une mini-

me quantité de soude ajoutée à l'eau où baignent des œufs d'oursins produit dans l'œuf, fécondé ou non, une augmentation de la consommation d'oxygène allant jusqu'à 100 p. 100. Entre les mains de Loeb et Wasteneys (19), Battelli et Stern (20), Mc Clendon (21), Moore, Roaf et Whitley (22), l'expérimentation biologique a toujours montré que les alcalins activaient d'une façon considérable les processus d'oxydation.

Comment les alcalins augmentent-ils les oxydations cellulaires ? On admet actuellement que c'est surtout en activant certaines diastases cellulaires oxydantes. De nombreux travaux modernes ont établi que les diastases étaient très sensibles à de faibles changements de la réaction du milieu (Sorensen) (23) et que les oxydases et peroxydases étaient activées par les alcalins et plus ou moins inhibées par les acides (1).

Ainsi, l'augmentation de l'alcalinité du milieu augmente les combustions; ce fait, vérifié par la chimie et la biologie, apparaît très général. *Est-ce que chez l'homme on observe un pareil accroissement des combustions à la suite de la médication alcaline ?*

c) *Données de la physiologie humaine.* — Il a été fait de nombreuses expériences pour déterminer l'influence que les alcalins exercent sur la désassimilation azotée et par là sur les oxydations organiques; les recherches ont porté surtout sur les produits du

(1) Ceux qu'intéressent la question pourront consulter les auteurs suivants : Slovzov (24), G. Bertrand (25), Abderhalden et Guggenheim (26), Wolff (27), Guilford et Reed (28), Bunzell (29).

métabolisme excrétés par l'urine; disons de suite qu'elles sont contradictoires. Nous exposerons brièvement les deux thèses en présence, après quoi nous prendrons parti.

1. *Augmentation des combustions organiques par les alcalins.* — Damourette, G. Sée, Bouchard, Pouchet, etc. (30) considèrent les alcalins comme de puissants agents d'oxydation organique (1).

Pour Hyades, Souligoux (31), les alcalins employés aux doses thérapeutiques augmentent la proportion d'urée émise dans les 24 heures, provoquent un surcroît de dépenses et une désassimilation précipitée : ainsi s'explique la cachexie alcaline consécutive aux doses exagérées. Pour Dufourt (32), les alcalins accroissent la quantité de l'urée par rapport à l'azote total de l'urine, mais le fait n'est net qu'avec des doses fortes de bicarbonate de soude et il faut que l'urine devienne alcaline. Récemment enfin, Laignel-Lavastine (33) faisait du bicarbonate de soude le type des médicaments oxydants et montrait sa valeur comme animateur des oxydases du système végétatif.

2. *Non augmentation des combustions organiques par les alcalins.* — Pour d'autres auteurs, la quantité d'azote éliminée par les urines n'est pas augmentée par l'ingestion de bicarbonate ou de citrate de soude (Séverin et Munch) (34); elle pourrait même être diminuée (Rabuteau et Constant, Ritter) (34), et ce point de vue est adopté par Lecorché et Robin (9), et par Lapicque (35).

(1) Il est à peine besoin de rappeler que cette conception justifiait pleinement l'emploi des alcalins dans les maladies dites « par ralentissement de la nutrition ».

3. *Opinion critique.* — Ce qui nous a le plus frappé dans la littérature abondante relative à l'action des alcalins sur les oxydations organiques, c'est qu'aucun des auteurs n'a cherché à savoir s'il y avait augmentation de l'alcalinité sanguine après absorption d'alcalins; et c'est là, croyons-nous, le point important. Il nous semble, en effet, peu douteux que la loi de Chevreul, qui est très générale, ne s'applique à la physiologie humaine, mais encore faut-il pour qu'elle joue qu'il y ait augmentation de l'alcalinité humorale. Nous sommes donc amené à nous demander : *dans quelle mesure les alcalins ingérés aux doses thérapeutiques sont-ils capables de modifier la réaction du sang ?*

c). — INFLUENCE DE LA MÉDICATION ALCALINE
SUR L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE DU SANG

Cette question posée, qui ne voit de suite que le milieu humoral interne est très spécial par la constance de sa réaction ionique et par l'ensemble des mécanismes régulateurs chargés de protéger celle-ci. Faut-il rappeler le rôle des sels tampons qui amortissent immédiatement les changements de réaction du sang quel qu'en soit le sens ? Faut-il évoquer aussi la rapidité avec laquelle le milieu intérieur se libère d'un excès d'alcali en excréant des sels alcalins par l'urine ? Dans ces conditions il paraît évident que les *petites doses d'alcalins resteront sans effet sur la réaction sanguine.*

Quant aux doses plus fortes et prolongées, il est bien établi qu'elles peuvent élever le pH du plasma.

On connaît, en effet, la possibilité d'alcalose après administration de bicarbonate ou de phosphates bimétalliques. Si la dose reste modérée, l'alcalose sera compensée (R.A. augmentée et pH inchangé). Si la dose augmente, l'alcalose devient décompensée et le pH monte; c'est ainsi que Ege et Henriques (36) ont observé chez la chèvre un pH de 7,51 par l'ingestion quotidienne d'un litre d'une solution de bicarbonate de soude à 1/1 ; Howland (37), Harrop et Binger (38) ont trouvé le même état d'alcalose décompensée chez l'homme dans des conditions analogues; enfin, les auteurs américains ont insisté récemment sur l'alcalose survenant chez des sujets porteurs d'ulcère peptique du duodénum et soumis à une médication alcaline intensive (méthode de Sippy).

Il est donc hors de doute que *les alcalins à hautes doses élèvent le pH sanguin de même que les doses minimales restent sans effet sur lui*. Mais quelle est l'influence des quantités moyennes, des doses thérapeutiques ?

Pour nous faire une opinion sur ce point, nous avons pris deux sujets adultes ne présentant aucune évolution morbide et nous leur avons fait ingérer 12 gr. de bicarbonate de soude par 24 heures, en 3 prises quotidiennes et cela pendant trois semaines. Nous avons calculé (méthode potentiométrique) le pH sanguin avant et après l'épreuve, à la même heure de la journée et dans les mêmes conditions physiologiques. Nous avons obtenu :

S... (Psychasthénie) :

31 mai, pH réduit : 7,44.

10 gr. de CO^3HNa , du 2 au 20 juin.

20 juin, pH réduit : 7,46.

N... (convalescent de pleurésie) :

2 juillet, pH réduit : 7,38.

10 gr. de CO^3HNa du 2 au 24 juillet.

24 juillet, pH réduit : 7,40.

L'alcalinité sanguine avait donc augmenté mais très légèrement seulement.

Nous sommes donc en droit de dire que *les alcalins administrés aux doses thérapeutiques prolongées sont susceptibles d'augmenter l'alcalinité sanguine, mais très légèrement seulement et d'une façon sans doute toute transitoire.*

Aucun fait scientifiquement établi ne permet de penser que la réaction des milieux cellulaires (dont on connaît le pouvoir tampon élevé) soit de ce chef suffisamment modifiée pour que le métabolisme organique soit accru conformément à la loi de Chevreul. On n'a jamais prouvé de façon indiscutable l'action accélératrice de la médication alcaline sur le métabolisme. La croyance à l'augmentation des combustions organiques par les alcalins procède de données chimiques (loi de Chevreul) et biologiques incontestables, mais que rien actuellement ne nous autorise à généraliser à la physiologie et la thérapeutique humaines.

Pour ces raisons nous croyons qu'une augmentation du métabolisme ne doit pas intervenir dans l'interprétation des effets nocifs de la médication alcaline

chez les tuberculeux, si tant est d'ailleurs que l'augmentation du métabolisme soit un facteur de moindre résistance dans la tuberculose, ce qui n'est pas démontré (voir page 308 et suivantes), quoi qu'on en ait dit.

Par contre l'ingestion de bicarbonate de soude influence le fonctionnement digestif et le métabolisme du calcium et c'est cette double action qui, dans l'état actuel de nos connaissances, nous paraît devoir être invoquée. Le sodium ingéré est capable de troubler l'équilibre des cations et notamment de déplacer l'ion calcium. L'ingestion tant soit peu prolongée d'alcalins a une action empêchante sur la digestion gastrique et par là sur les autres actes digestifs en partie subordonnés à l'acidité du chyme stomacal.

Ajoutons, et ceci découle des notions précédentes, qu'il nous paraît *illusoire d'attendre de l'ingestion d'alcalins la moindre alcalinisation tissulaire et d'espérer modifier ainsi la réaction acide-base des foyers tuberculeux.*

3. — **Conclusions pratiques**

Nous sommes donc amené à cette conclusion pratique que d'une façon générale les alcalins sont contre-indiqués chez les tuberculeux pulmonaires, et nous entendons ici par alcalins aussi bien le *bicarbonate de soude* — ingéré inconsidérément par tant de sujets — que les eaux alcalines dont le type est *l'eau de Vichy*, et les corps pour lesquels on a tout lieu de croire à une action alcalinisante sur le milieu digestif : ainsi la magnésie, ainsi les carbonates et

phosphates alcalins ou alcalino-terreux comme le carbonate de chaux, le phosphate tricalcique (appelé encore tribasique), le phosphate de chaux bibasique ou neutre.

Remarquons que le *phosphate tricalcique* et le *carbonate de calcium*, sels insolubles, font partie de la *formule de Ferrier* (39) dont peu de phthisiques en France ne font pas un usage quotidien et prolongé. A notre point de vue, il vaut mieux ne pas les employer; d'une façon générale, *pour la cure de recalcification on préférera aux sels basiques ou neutres les sels acides et solubles comme le phosphate monocalcique* (1), *le glycérophosphate acide, l'hypophosphite* (Churchill), *le chlorhydro et le lactophosphate acide de chaux* (Gautrelet) (40). Nous ajoutons la phytine ou anhydro-oxyméthylène diphosphate acide de chaux et de magnésie. L'avantage des sels calciques acides a d'ailleurs été reconnu par plusieurs auteurs: Plicque (41), Trillat, Adrian, Loeper (42), Drouet et Plet (43). Remarquons aussi que la proscription que nous portons contre les sels de chaux alcalins se trouve d'accord avec les observations de Manousakis (44); cet auteur, appliquant la méthode des bilans à l'étude des échanges calciques chez les tuberculeux, conclue que le phosphate tricalcique et le carbonate de chaux ne sont pas assimilables *et augmentent même les pertes en calcium de l'organisme*.

D'une façon générale donc le tuberculeux devra s'abstenir d'eaux minérales et de médicaments alca-

(1) Appelé encore phosphate acide ou phosphate monobasique ou phosphate soluble ou biphosphate de chaux.

lins, surtout aux repas et pendant la première moitié de la période digestive; toute substance alcaline ne devrait lui être administrée que deux heures et demie au moins après les repas et seulement en cas d'indication nette.

Nous n'oublions pas qu'il est une circonstance qui peut amener à prescrire les alcalins : c'est l'hyperchlorhydrie du début de la tuberculose. Dans ce cas nous pensons qu'il vaut mieux recourir au bismuth ou au kaolin qu'au bicarbonate de soude. Nous ne méconnaissions pas non plus qu'il y a des cas particuliers, surtout chez les malades n'évoluant pas, où les alcalins pourront être plus utiles que nuisibles; c'est ainsi que pris à petites doses avant les repas ils pourront dans les cas appropriés neutraliser les acides de fermentation et favoriser l'évacuation d'un estomac paresseux.

Certes il ne faut pas exagérer les méfaits des alcalins chez les tuberculeux et les couvrir d'un ostracisme absolu. Notre ostracisme n'a que la valeur d'une contre-indication générale; le bon sens même indique que tout est affaire de dose et de durée.

Nous nous élevons surtout contre les abus de la médication alcaline sodique chez les tuberculeux. Le bicarbonate de soude paraît spécialement contre-indiqué au cours de la tuberculose ; lorsque la médication alcaline paraîtra nettement indiquée, il vaudra mieux s'adresser à un autre corps (bicarbonate de potasse, p. ex.).

II. — La médication acide

Nous allons nous livrer pour ce qui concerne les acides à la même étude que pour les alcalins; nous exposerons donc successivement :

1° Les données cliniques relatives à la médication acide chez les tuberculeux.

2° Les données pharmacodynamiques susceptibles d'expliquer les données cliniques.

3° Les conclusions pratiques.

1. — *Données cliniques*

L'opinion généralement répandue est que tout ce qui est acide est nocif aux tuberculeux et doit leur être interdit. Cette opinion vient sans doute de la croyance à l'action décalcifiante des acides, croyance symbolisée par la théorie de Ferrier (39). Pour cet auteur, on le sait, non seulement les acides tout formés, mais encore tous les corps susceptibles de se transformer en acides dans l'estomac, décalcifient les os et entraînent de la phosphaturie. Aussi Ferrier considère-t-il comme décalcifiants et proscrit-il comme tels les acides phosphorique, lactique, chlorhydrique, etc..., la salade, le cidre et les fruits comme l'orange qui renferment des acides organiques, bref *tout ce qui est acide*. Une telle manière de voir a été partagée par de nombreux auteurs et notamment par Robin (45) sous la plume de qui nous lisons : « On ne prescrira pas (aux tuberculeux) les médicaments qui

se transforment en produits acides dans l'organisme, telle que la phytine, qui est un dérivé de l'acide phosphorique. » Le même auteur interdit tout aliment acide et considère comme capable de déminéralisation le pain dont la cendre serait acide (A. Gauthier) et la viande d'où sortiraient les acides sulfurique et phosphorique. Kuss (46) interdit aussi bien les acides minéraux et notamment l'acide phosphorique que les acides organiques (vinaigre, orange, citron, cidre...).

Tout cela serait assez simple, au moins en apparence, si une note discordante n'était donnée par un corps acide, L'ACIDE PHOSPHORIQUE (PO_4H_3); il y a longtemps déjà qu'il a été administré aux tuberculeux, à doses souvent élevées et prolongées; or on constate qu'il n'a pas provoqué les désastres qu'aurait pu faire prévoir la théorie de Ferrier; bien plus de nombreux thérapeutes depuis Jolly (47) et Joulie (48) lui reconnaissent une action favorable.

Joulie, son meilleur avocat, le propose pour enrayer la phosphaturie et en a obtenu d'excellents résultats. Cautru (49) le prescrit aux tuberculeux à tous les âges et à des doses énormes (4 à 15 gr.) et rapporte également des effets intéressants. Boureau (50), Bardet (51), Canter (52), Gautrelet (53), Le Coat de Kerveguen (54), J. Roux (55), apportent des témoignages tout aussi favorables. Pour Pouget (56) qui a consacré sa thèse à l'acide phosphorique, ce corps donne des améliorations indéniables dans des états de tuberculose confirmée; le bénéfice que le malade en retire est bien supérieur aux *dangers hypothéti-*

ques d'une déminéralisation due à sa fonction acide et que les analyses d'urine ne confirment pas.

Drouet et Plet (43) écrivent : « Si notre thèse sur la reminéralisation en général, la recalcification des tuberculeux en particulier, est absolument opposée à celle de Robin et de Ferrier qui conseillent non seulement les phosphates neutres, mais ceux-ci associés aux alcalins, par contre d'autres non moins qualifiés, tels que Loeper, Flamini, Hès, sans certes attribuer à l'acidité le rôle que nous lui assignons, reconnaissent que les *recalcifiants indirects donnent d'aussi bons résultats que les calcifiants directs.* » En effet, Loeper (57) prescrit comme calcifiant indirect la limonade phosphorique et la phytine.

Nous rangeons la *phytine*, à côté de l'acide phosphorique, car elle aussi semble être plus utile que nuisible aux tuberculeux; son dédoublement donne de l'acide phosphorique et de l'inosite (Robin); elle est recommandée par de nombreux thérapeutes (Gilbert et Lippmann, 58, etc.).

Il est à peine besoin de dire que l'acide phosphorique ne représente pas une panacée. Les auteurs précités, bien d'autres encore, rapportent des améliorations indéniables à la suite de son emploi, mais évidemment aucun fait qui permette de le considérer comme un agent héroïque de la tuberculose. On peut lui demander une action adjuvante et rien de plus.

Résumons donc les données cliniques :

1° Certains thérapeutes, à la suite de Ferrier, nous disent : tout ce qui est acide est nuisible aux tuber-

culeux en tant que facteur de déminéralisation. Ils nous apportent d'ailleurs une théorie plus qu'une preuve expérimentale; il n'est nullement établi en effet que *tous* les corps qu'ils proscrivent aient une action déminéralisante; seule la méthode des bilans, appliquée dans toute sa rigueur pourrait autoriser une conclusion à ce point de vue; or on ne trouve pas mention d'une telle méthode dans le livre de Ferrier.

2° D'autres thérapeutes nous disent : un acide, l'acide phosphorique, n'est pas nocif aux tuberculeux; au contraire, il se montre utile.

Les deux affirmations précédentes, contradictoires en apparence, sont-elles conciliables ? Les données pharmacodynamiques vont nous répondre que oui.

2. — *Données pharmacodynamiques*

Pour les acides comme pour les alcalins, nous envisagerons une action digestive et une action humorale.

A. — ACTION DIGESTIVE

Martinet (59) souligne très justement le fait que le contact de toute solution acide suffisamment concentrée avec la muqueuse duodéno-jéjunale est l'excitant physiologique normal des sécrétions pancréatique, biliaire et intestinale. Les travaux classiques de Pawlow, Popielski, Gottlieb, ont en effet montré que l'introduction d'un acide dans le duodénum détermine par l'intermédiaire de la sécrétine une *sécrétion pancréatique abondante*; la même expérience provoque

une augmentation manifeste et parfois considérable de la *sécrétion biliaire* (Enriquez, Hallion, Falloise); enfin on observe sur des animaux pourvus de fistules intestinales qu'elle détermine une *sécrétion du suc intestinal* dans les parties sous-jacentes de l'intestin et la production de mouvements péristaltiques dans les mêmes anses (Delezenne et Frouin). *L'acidité stomacale constitue donc un stimulant physiologique puissant des sécrétions hépatique, pancréatique et intestinale.* Cette fonction excito-secrétoire appartient à la fonction acide en général et non à tel acide en particulier; la plupart des expériences ont été faites avec l'acide chlorhydrique, mais les acides phosphorique, lactique, tartrique, ont donné des résultats analogues.

Ces données expérimentales ont été confirmées par de multiples observations cliniques; Joulie, Cautru, Bardet, etc., ont établi que la médication acide facilite et abrège la digestion stomacale et par là améliore les actes digestifs qui lui succèdent.

B. — ACTION HUMORALE

L'action humorale de la médication acide est difficile à préciser. Il est en effet un point qui n'a guère été pris en considération jusqu'ici, semble-t-il : c'est que *les acides, introduits dans le tube digestif doivent y être neutralisés* par la bile et le suc pancréatique et par suite ne pas être absorbés en tant qu'acides. Cette réserve étant faite, exposons les données classiques.

Arrivés dans le sang, les acides y sont transformés en sels; leur neutralisation s'opère différemment selon qu'il s'agit d'acides minéraux ou organiques.

Acides minéraux. — Chez les herbivores, la neutralisation des acides est assurée par les alcalis provenant de l'alimentation. Chez les carnivores et chez l'homme, elle est réalisée en partie par la formation d'ammoniaque au niveau de certains tissus (rénal notamment), en partie par les alcalis fixes des tissus. Les sels ainsi formés dans le sang et les tissus sont excrétés par les reins qui retiennent dans l'organisme autant d'alcali que possible et pour cela excrètent les sels sous forme de sels acides; si par exemple du phosphate disodique $\text{PO}_4\text{Na}_2\text{H}$ se présente au rein, il est éliminé sous forme de phosphate monosodique PO_4NaH_2 , de sorte qu'une moitié de la base seule est éliminée.

Ainsi l'ingestion de tels acides correspond à une perte de bases pour les tissus et on a pu caractériser l'action des acides minéraux en écrivant : « *Les acides minéraux s'emparent des alcalis de l'organisme.* » (Salkowski) (60).

Acides organiques. — Les uns se combinent avec les alcalis de l'économie pour donner des sels (malates, tartrates, citrates... acides de soude et de potasse) qui sont brûlés dans l'organisme et transformés en carbonates alcalins. Ceux qui ne sont pas brûlés par les tissus, tels que l'acide oxalique, se comportent comme les acides inorganiques (Cushny).

D'une façon générale, on admet donc que l'ingestion d'un acide inorganique ou organique non combustible est capable de provoquer un déplacement des bases tissulaires et de favoriser l'élimination des sels minéraux. L'importance de la soustraction d'al-

calis aux tissus a été diversement évaluée. Pour les uns (Bouchard, J. Teissier), elle est très appréciable; Ferrier et tous ses adeptes affirment que tout corps acide est déminéralisant et surtout décalcifiant. Pour d'autres, l'action déminéralisante ne doit pas être exagérée et la réserve que nous avons formulée au début de ce paragraphe (neutralisation des acides dans l'intestin) montre assez que nous nous rangeons à cet avis; pour Nothnagel et Rossbach (60), de petites quantités d'acide ne peuvent produire d'effets nuisibles que par un usage prolongé.

L'ACIDE PHOSPHORIQUE. — Si l'on a des raisons, à vrai dire plus théoriques qu'expérimentales, d'attribuer aux acides inorganiques une action décalcifiante, cette action doit être refusée à l'acide phosphorique qui paraît bien devoir être mis à part à ce point de vue. Le rôle joué par le phosphore dans la fixation des sels de calcium pouvait déjà le faire prévoir; le doute ne paraît plus permis à la suite des recherches de Desgrez et Mlle Guende (61) qui ont établi que *l'acide phosphorique n'entraînait pas de déminéralisation*. C'est parce que nous pensons que l'acide phosphorique occupe une place à part dans la médication acide chez les tuberculeux que nous insistons à son sujet et que nous dirons quelques mots de son action digestive et de son action générale.

Son action sur les fonctions digestives n'est guère contestée et suffirait déjà à le rendre intéressant en phtisiothérapie. Martinet (59) a pu dire très justement que l'action stomacale et plus généralement

digestive de ce corps en solution diluée constitue une de ses actions primordiales, d'où dérive un grand nombre d'actions secondaires. Outre son pouvoir antiseptique à l'égard des fermentations gastro-intestinales, on lui reconnaît une action peptonisante et une action excito-motrice sur les fonctions stomacale, hépato-pancréatique et intestinale; il favorise le transit digestif (N. Fiessinger) (62). *Il semble bien être l'un des médicaments de choix de l'insuffisance digestive fonctionnelle.*

L'étape digestive franchie, sa fonction phosphorée intervient, sa fonction acide disparaît, car nous nous refusons à croire qu'il ne soit pas neutralisé dans le milieu intestinal avant de traverser la barrière digestive. Alors apparaît sa supériorité sur les autres acides; il apporte à l'organisme une substance nécessaire; il est un des meilleurs recalçifiants. En effet, si l'on admet que chez l'adulte une alimentation normale est presque toujours suffisante à pourvoir à la recalçification — si l'on admet que la calcithérapie directe est le plus souvent illusoire, que l'essentiel est de fixer de la chaux et que l'assimilation de celle-ci est liée en partie au métabolisme du phosphore, on sera amené à donner la préférence aux calcifiants indirects préconisés par Loeper (57) et à considérer l'acide phosphorique comme le *reminéralisant indirect* par excellence.

Ajoutons que c'est un bon *névrosthénique*.

Enfin son *inocuité* a été établie par Cautru (49) qui écrit : « Si l'acide phosphorique a ses contre-indications, s'il n'est pas supporté par tout le monde, s'il est

caustique, en revanche il peut être employé dans la grande majorité des cas de déminéralisation à des doses énormes et à tous les âges, car il n'est ni toxique ni stéatosant. J'obtiens d'excellents résultats dans le traitement de la tuberculose de son emploi prolongé, et je n'ai jamais remarqué, même après deux ou trois ans de traitement continu, la moindre lésion stéatosante du foie. »

Résumons les données pharmacodynamiques :

1° *L'action digestive de la médication acide est indéniable*; elle favorise la digestion stomacale chez les hypochlorhydriques et les hypopeptiques et par là améliore les actes digestifs subordonnés à la sécrétion gastrique.

2° *La médication acide peut être déminéralisante* ; exception doit être faite pour l'acide phosphorique qui, pris à doses modérées, paraît au contraire capable de favoriser la recalcification.

Nous voilà donc en mesure de concilier les données en apparence contradictoires apportées par les cliniciens : action nuisible des acides en général, action favorable de l'acide phosphorique. La médication acide paraît utile aux tuberculeux par son action digestive; elle paraît nuisible, ou tout au moins sujette à caution, par son action déminéralisatrice possible. Or, seul des acides employés en thérapeutique, l'acide phosphorique est à l'abri des soupçons de déminéralisation.

3. — *Conclusions pratiques*

D'une façon générale toute médication acide (acide lactique p. ex.) doit être évitée chez les tuberculeux, comme susceptible de déplacer les bases tissulaires et de favoriser le développement de la maladie. Exception doit être faite pour l'acide phosphorique; peut-on prescrire cet acide à tous les tuberculeux ?

Martinet (59) écrit que la médication acide est la « médication de choix dans le traitement des dyspepsies gastro-intestinales caractérisées par l'insuffisance des sécrétions digestives ». Or, la majorité des tuberculeux sont atteints d'insuffisance digestive sécrétoire : insuffisance peptique, pancréatique, intestinale (J. Roux) (55). Et, soit que l'on fasse de l'insuffisance diastasique en général une des caractéristiques du terrain tuberculeux, soit que plus simplement on considère le rétablissement du bon fonctionnement digestif chez les tuberculeux comme le meilleur moyen d'améliorer la nutrition, on est conduit à mettre au premier plan le traitement de ces insuffisances fonctionnelles. C'est dire par là que l'acide phosphorique doit rationnellement intervenir chez la plupart des tuberculeux.

Cette thérapeutique paraît pourtant contre-indiquée dans le cas particulier des tuberculeux hyperchlorhydriques. Il est vrai que cette contre-indication est peut-être plus théorique que conforme à la réalité des faits, tant les conditions physiologiques s'éloignent des constatations faites *in vitro*; toujours est-il qu'elle est discutée. S'il faut en croire Bardet (51),

l'introduction d'une substance acide dans l'estomac inhibe partiellement la sécrétion d'HCl chez les hyperchlorhydriques. Pour Cautru (49), les acides et surtout l'acide phosphorique donnent d'excellents résultats dans l'hyperchlorhydrie et calment l'excitation de la muqueuse stomacale (1). Martinet (59) toutefois ne partage pas cette opinion et pour notre part nous croyons plus prudent de s'abstenir de l'acide phosphorique chez les tuberculeux nettement hyperchlorhydriques.

Ce cas particulier mis à part, nous pensons qu'on peut l'administrer avec utilité à tous les sujets atteints de tuberculose avérée ou latente.

Sa *posologie* est simple. On utilise l'acide phosphorique officinal qui contient 50 % d'acide phosphorique cristallisé. Selon Martinet, la dose quotidienne varie, suivant les indications, entre 0 gr. 50 et 10 gr.; Pouget (56) indique comme dose maxima 5 à 6 gr. *pro die*. A notre avis ces doses sont excessives et la dose de 1 gr. ne doit pas être dépassée; nous avons pu constater sa tolérance digestive parfaite pendant plusieurs semaines; il n'y a aucun avantage et il peut y avoir des inconvénients à dépasser cette ration. Nous conseillons la formule suivante :

Acide phosphorique officinal	10 gr.
Sirop de sucre	300 cc.

(1) Nous lisons dans le Formulaire de Lemoine et Gérard, 1913, article Acide phosphorique, p. 323 : « L'acide phosphorique agit également comme antidyspeptique, aussi bien chez les hyperchlorhydriques que chez les hypochlorhydriques ».

1 à 2 cuillerées à soupe par jour prises aux repas et étendues d'eau. Pour les auteurs précités, l'administration peut en être continuée très longtemps; pour notre part, nous croyons qu'il vaut mieux prescrire des cures courtes mais répétées, par périodes de dix jours tous les 25 jours par exemple.

III. — Documents sur les inhalations alcalines

Nous avons vu précédemment qu'il ne fallait pas attendre de l'ingestion d'alcalins une action alcalinisante sur les lésions tuberculeuses; par contre, la méthode des inhalations apparaît comme le procédé le plus susceptible de réaliser cette action. Aussi, nous devons-nous, au cours de cette étude, d'aborder le sujet des inhalations alcalines.

Chaux

L'influence des inhalations de poudre calcique est bien connue; les plâtriers et chauffourniers, qui passent leurs journées dans un nuage de chaux vive, jouissent, vis-à-vis de la tuberculose, d'une véritable immunité. En 1916, Fisac (76) confirmait le fait par une enquête auprès de milliers de médecins. La plupart des auteurs rapportent la chose, mais ne s'y arrêtent pas; cependant, quelques-uns, comme Coutière, se déclarent partisans enthousiastes de la méthode des inhalations calciques. Coutière (77) a constaté que « la poudre de chaux vive, *pourtant caustique*, réellement et profondément inhalée, *était tolérée*

de façon parfaite » ; les résultats cliniques et radiologiques sont très favorables (1).

Cette action favorable est d'autant plus frappante que la chaux vive est un caustique et que, d'une façon générale, l'inhalation de poussières dures (silice, etc.) a un rôle nettement phtisogène (Winslow, 79). Est-elle due à une cicatrisation des lésions par crétification ? C'est là une interprétation anatomo-pathologique qui paraît satisfaisante, mais qui ne s'impose pas indiscutablement et qui n'est sans doute pas exclusive. Est-elle due à une alcalinisation locale ? C'est possible, mais non démontré. Aussi bien, le fait demeure indiscutable : *l'inhalation répétée d'un alcali, cependant caustique, la chaux vive, loin d'être nocive, est bien supportée et exerce même une action salutaire sur le poumon tuberculeux.*

Recherches personnelles

Depuis deux ans, nous recherchons l'influence des vapeurs basiques sur la tuberculose du lapin ; nos expériences, qui sont toujours en cours, portent sur des lapins rendus tuberculeux pulmonaires par injection intraveineuse de bacilles bovins (2), émulsionnés le plus souvent dans quelques gouttes d'huile d'olive ; ce procédé, indiqué par Bossan (87), permet de rendre l'animal exclusivement tuberculeux pulmonaire. Les animaux séjournent dans des chambres spéciales, où un dispositif de goutte à goutte laisse tomber le liquide choisi.

(1) Gallois (78) préconise avec conviction les inhalations d'eau de chaux pulvérisée.

(2) Culture Bovine Vallée de l'Institut Pasteur.

La *pyridine* et la *quinoléine*, qui sont utilisées en inhalations, la première contre les accès d'asthme, la seconde contre la coqueluche, ne nous ont pas donné de résultats appréciables.

L'*ammoniaque* nous a donné des résultats plus encourageants.

Quoique nos recherches soient encore en cours, nous pouvons déjà dire que :

a) Les inhalations étendues d'ammoniaque sont parfaitement tolérées ; les animaux en expérience ne meurent pas plus vite que les témoins.

b) Nous avons obtenu quelques survies allant de 2 mois à 7 mois après la mort du dernier animal témoin.

c) Chez les animaux soumis aux inhalations nous avons constaté des modifications macroscopiques et microscopiques très particulières au niveau des poumons. *Macroscopiquement*, le parenchyme pulmonaire est transformé en un bloc fibreux, dense, charnu, rappelant le caoutchouc. Alors que chez les témoins les lésions caséuses sont presque toujours énormes (lésions de broncho-pneumonie confluentes et bilatérales), elles sont moins massives, plus localisées, parfois même minimales ou non visibles (2 cas). Les *préparations microscopiques* ont été faites en grand nombre au laboratoire d'histologie de la Faculté ; le Professeur Policard a bien voulu nous donner son avis à propos de la plupart d'entre elles (1). Alors que chez les témoins on constate des lésions typiques et intenses de broncho-pneumonie caséuse, on trouve des lésions tuberculeuses moins denses, les follicules sont moins nombreux, les plages de caséum moins étendues ; d'une façon générale les lésions sont plus inflammatoires que caséuses ; les lésions de pneumonie interstitielle sont marquées ; par place le poumon montre un aspect adéno-

(1) Notre ami le Docteur P. Ravault nous a également prêté son obligeant concours ; nous l'en remercions très sincèrement.

mateux avec des néoformations alvéolaires. Chez un animal qui avait survécu deux mois et demi aux témoins il n'y avait pas de lésions caséuses sur les coupes; par contre à l'hématéine-éosine, on constatait des masses violacées, amorphes, très nombreuses, entourées de coques conjonctives, et ayant tous les caractères histo-pathologiques habituels des masses *calcifiées*.

On sait que les inhalations d'ammoniaque peuvent déterminer des phénomènes d'irritation avec toux, suffocation, etc... Achard (82) est revenu récemment sur ces accidents. Chez les tuberculeux des hémoptysies ont été signalées et il n'y a là rien de surprenant. Mais ici, comme ailleurs en thérapeutique, la question de concentration semble capitale.

Nous avons voulu nous assurer personnellement de l'influence des vapeurs ammoniacales sur les individus exposés à en inhaler quotidiennement dans certaines usines; nous nous sommes adressé à cet effet à la C^{ie} du Gaz de Paris et à celle de Lyon. Le Docteur Wassilief, médecin-chef du personnel de la C^{ie} du Gaz de Paris, a bien voulu faire une enquête, d'où il résulte que les vapeurs d'ammoniaque n'ont jamais manifesté d'action toxique chez les épurateurs. A la C^{ie} du Gaz de Lyon, nous avons reçu, grâce à l'amabilité de M. François, secrétaire général, des renseignements identiques; le « doyen » des épurateurs respire quotidiennement des vapeurs ammoniacales depuis 30 ans et jouit toujours d'une bonne santé.

Il semble bien que les classiques n'aient guère considéré jusqu'ici que l'action nocive des vapeurs concentrées d'ammoniaque. Les auteurs qui ont employé des vapeurs étendues n'ont pas observé d'action toxique, aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Horvath (83) a signalé récemment que des cobayes pouvaient tolérer une atmosphère avec 0,15 cc. pour cent d'ammoniaque gazeuse par litre pendant un mois sans lésions pulmonaires apparentes.

D'autre part, au siècle dernier surtout, les inhalations ammoniacales étaient très en honneur contre les affections des voies respiratoires : angines, bronchites, coqueluche, asthme, etc... et les nombreux cliniciens qui les ont prescrites n'ont rapporté aucun accident et souvent même des

effets favorables (Dujardin-Beaumetz, Lœvin, Libermann, Melsens, 84 et 85).

Darin (86) utilise fréquemment les inhalations d'ammoniaque dans le traitement de la tuberculose pulmonaire; une assiette creuse contenant un demi-verre d'ammoniaque est placée en permanence au lit du malade sur le parquet; l'acoutumance se fait rapidement. Il a constaté que dans la commune où il exerce, la mortalité tuberculeuse a sensiblement diminué depuis qu'il a recours à ce procédé. Récemment, après 50 ans de pratique, il répondait ainsi à un interview de notre part : « Les résultats obtenus ont été, sinon absolument probants, du moins encourageants et toujours satisfaisants; il y a là tout un domaine de recherches et d'expériences d'où pourraient résulter des conclusions du plus réel intérêt. »

En fait, des raisons diverses amènent à penser que si l'ammoniaque peut être nocive à partir d'une certaine concentration pour le poumon tuberculeux, en revanche elle peut être intéressante par d'autres côtés : a) C'est une base très forte, volatile (alcali volatil), qui se recommande par là comme procédé d'étude expérimentale du facteur alcalinité sur le poumon tuberculeux; b) Calmette (80) rapporte que d'après Villemin les vapeurs d'ammoniaque empêchent ou arrêtent le développement des cultures tuberculeuses; c) l'ammoniaque est un des rares mordants (1) du bacille tuberculeux (Weigert, 81); d) Elle est douée de propriétés antiseptiques; son évaporation est utilisée comme procédé de désinfection.

Nous nous garderions bien de tirer aucune conclusion thérapeutique des faits qui viennent d'être exposés ; ce sont simplement des documents que nous apportons à une étude expérimentale. Nous con-

(1) La question du mordantage en chimiothérapie est à l'ordre du jour. Nous signalons que l'alcalinité du milieu exerce une action favorisante sur le mordantage par les colorants (Jausion et Vaucel, 88).

cluons simplement que l'analyse expérimentale des inhalations d'ammoniaque ne doit pas être rejetée a priori et qu'il y aurait intérêt à entreprendre chez les animaux à tuberculose exclusivement pulmonaire une étude méthodique et prudente des inhalations d'alcalis tels que l'ammoniaque et la chaux (1).

IV. — Conception d'ensemble

Dans les chapitres précédents, nous sommes arrivé à cette conclusion que l'acidité était la réaction la plus favorable au développement de la tuberculose ; de là l'indication de combattre les facteurs d'acidification organique. Mener cette lutte avec la médication alcaline nous paraît illusoire du fait que le milieu intérieur est parfaitement protégé contre les

(1) Nous n'avons pas parlé des *inhalations acides*. Dans un traité classique récent Bertier (89) range l'absorption de vapeurs acides dans l'étiologie des tuberculoses professionnelles. A notre connaissance, un seul acide a été utilisé sur une assez grande échelle dans le traitement de la tuberculose par les inhalations : c'est l'*acide fluorhydrique*. On trouvera l'histoire complète de la méthode dans le Traité d'Hérard, Cornil et Hanot (p. 768) ; cette pratique a donné à Raimondi (90) un grand nombre d'insuccès et des déboires qui la firent considérer comme très dangereuse, surtout dans les cas aigus. Aujourd'hui elle est complètement abandonnée. Il est à peine besoin de dire que le bénéfice retiré des inhalations d'acide fluorhydrique — si tant est qu'il soit réel — est dû non pas à sa fonction acide, mais au fluor, dont plusieurs autres composés ont d'ailleurs été ou sont encore prescrits aux tuberculeux (fluorure de sodium, de calcium, etc...).

Il fut un temps également où les inhalations d'acide carbonique ont joui d'une certaine vogue. Nothnagel et Rossbach (91) ont recueilli des observations assez nombreuses pour conclure que cette pratique doit être rejetée, qu'elle ne présente aucun avantage et peut même être nuisible.

variations de son équilibre acide-base, que les cellules ont un pouvoir tampon très marqué et que nous ignorons comment elles réagissent à l'approche d'un alcalin.

C'est à la nutrition qu'il faut s'adresser, puisque c'est elle l'origine de l'acidité organique ; son cycle est exposé dans tous les ouvrages de chimie biologique et il montre que le métabolisme intérieur produit de nombreux acides qui, normalement, sont détruits, sont neutralisés ou sont éliminés, grâce à des processus physico-chimiques dont beaucoup nous échappent encore ; une altération de ces processus, une déviation du métabolisme normal, augmenteront l'acidité organique. Un trouble du métabolisme des albuminoïdes et des graisses doit surtout être envisagé à ce point de vue, puisque la dégradation de ces corps produit des acides gras ; est-il besoin de rappeler l'intervention de ces acides dans l'acidose diabétique ?

Trouble du métabolisme des albuminoïdes. — On sait que la dégradation des protéiques comporte un dédoublement en acides aminés, puis une désamination par oxydation, dans laquelle le foie a un rôle prépondérant. « La désamination de ces acides, avec oxydation concomitante, fournit l'acide gras α -cétonique correspondant et de l'ammoniaque, laquelle est transformée en urée. L'oxydation amputant ensuite l'acide d'un maillon carboné, il se produit un nouvel acide gras, avec un atome de carbone de moins, qu'une combustion progressive conduit finalement à l'état d'acide carbonique et d'eau » (Lambling, 63).

Or, le métabolisme protéique est altéré chez les

tuberculeux, ainsi que Monceaux (64) l'a montré récemment (amino-acidurie, cystinurie, etc.). On peut donc se demander si un défaut d'oxydation des albumines, dû à l'insuffisance hépatique, ne vient pas augmenter l'acidité organique chez les tuberculeux. Mais dans quelle mesure ? On ne peut le dire, dans l'état actuel de nos connaissances. Le métabolisme des albumines est encore infiniment trop complexe pour être traduit par une formule simple, exprimant un bilan au bout duquel il y aurait une action acidifiante prédominante ; ce que l'acidité organique peut gagner d'un côté par la non-destruction ou la formation de corps acides, elle peut le perdre d'un autre côté par la formation de corps basiques, tels que l'ammoniaque. Un inventaire des molécules protéiques en jeu, de leurs diverses réactions, serait nécessaire pour conclure et nous ne sommes pas encore là.

Trouble du métabolisme des graisses. — Pour les graisses, au contraire, la question de savoir si un trouble de leur métabolisme augmente l'acidité organique, apparaît plus simple. On sait qu'elles sont formées d'environ 95 % d'acides gras, palmitique, stéarique et oléique ; on sait aussi qu'elles sont très pauvres en oxygène et qu'elles ont besoin, pour être brûlées, d'en trouver une quantité abondante dans l'organisme. « Pour que les graisses parcourent normalement et entièrement leur cycle évolutif, il faut leur fournir de l'oxygène et un ferment oxydase, ou plus exactement un pivot d'oxydation permettant à l'opération chimique de s'accomplir ».

(Perrin et Mathieu, 65). Il est établi que l'oxydation des acides gras se fait par le mécanisme de la β -oxydation, qui les conduit à l'état de corps acétoniques (acide β oxybutyrique, acide diacétique) ramenés à leur tour à l'état de CO_2 et d'eau. « Tout indique que dans la dégradation des acides gras les corps acétoniques sont une étape intermédiaire » (Lambling). Un défaut d'oxydation des acides gras doit logiquement augmenter l'acidité organique. A quels facteurs rattacher ce trouble ? Les plus légitimes sont l'insuffisance hépatique et pulmonaire et vraisemblablement aussi l'insuffisance des lipoïdes (1).

Rôle du foie. — On admet que le foie prépare les acides gras à la combustion, par un travail chimique d'ailleurs mal élucidé ; d'après Leathes (66), le foie transforme les acides gras saturés des graisses en acides non saturés, qui sont beaucoup plus facilement oxydables. L'expérimentation (circulations artificielles, etc.) et l'observation clinique ont montré que le foie tenait la première place dans la production des corps acétoniques et que la *pauvreté du foie en glycogène* était un facteur essentiel d'acétonurie ; en dehors du jeûne hydrocarboné, cette pauvreté tient à l'impuissance du foie à retenir le sucre à l'état de glycogène (cas du diabète).

Il est possible que le métabolisme des graisses soit lié d'autre part à la fonction antitoxique du foie ; Moureu et Dufraisse ont montré en effet que des tra-

(1) Les leucocytes interviennent peut-être aussi par leur lipase, mais à ce point de vue leur comportement est mal connu.

ces de certains corps, dits anti-oxygènes, suffisent à entraver les processus d'oxydation dans l'organisme; les phénols figurent parmi ces corps anti-oxygènes. « Il est donc admissible que la réduction de la fonction antitoxique du foie, en laissant les phénols d'origine intestinale se répandre librement dans le corps, entraîne un ralentissement général des phénomènes d'oxydation et gêne par conséquent la combustion des graisses dans l'intimité des tissus » (Perrin et Mathieu, 65).

Rôle du poumon. — De notion plus récente (Roger et Binet), il est non moins certain; la lipodiérèse pulmonaire aurait même le rôle prépondérant dans le métabolisme des graisses, fait peu surprenant si l'on songe que le poumon est le premier viscère que traverse le chyle.

Rôle des lipoides. — L'intervention des lipoides, et notamment de la lécithine, est très probable. Chez l'individu à jeun, la plus grande partie des acides gras du plasma est combinée à la cholestérine et à la lécithine (Bloor, 66). D'autre part, la lipémie consécutive à l'absorption des graisses provoque un appel considérable de lipoides dans le sang (Widal, Terroine, etc., 66). Pour ces raisons, pour d'autres encore, les biochimistes, à la suite de Loew (66), font jouer aux lipoides un rôle dans l'oxydation des graisses; tout se passe comme si les acides gras saturés (type palmitique et stéarique), difficilement combustibles, devaient entrer dans la molécule des phosphatides — ceux de la cellule hépatique surtout — pour y être transformés en acides gras non saturés

(type oléique), plus facilement oxydables ; la lécithine serait « comme une machine à brûler ces acides ».

Nous en arrivons donc à dire que *les facteurs qui interviennent de la façon la plus évidente dans le métabolisme des corps gras sont au nombre de trois : le foie, le poumon, les lipoides*. La déficience de ces facteurs, en entravant la combustion des acides gras, doit augmenter l'acidité organique. Or, *n'avons-nous pas mis précisément en évidence l'insuffisance de ces trois facteurs au cours de la tuberculose, dans la première partie de ce travail ? Et n'avons-nous pas montré dans la deuxième partie que l'acidité du milieu est une condition favorable au développement de la maladie ?*

Ne peut-on réunir les notions exposées de part et d'autre et concevoir qu'un *trouble du métabolisme des acides gras, dû à une insuffisance pulmonaire, hépatique et probablement aussi lipoïdique, favorise l'acidité organique, et rende ainsi le terrain plus propice au développement de la tuberculose ?*

LES FAITS SUR LESQUELS S'APPUIE NOTRE CONCEPTION

Nous allons voir que cette conception :

A) *Est en accord avec un grand nombre de données cliniques, expérimentales, pathogéniques et thérapeutiques relatives à la tuberculose ; elle les rapproche et en donne une interprétation au moins partielle.*

B) Amène à des indications thérapeutiques qui concordent avec les données classiques.

1° *Données cliniques.* — La clinique montre l'importance des facteurs hépatique, pulmonaire et lipoïdique au cours de la tuberculose. Rappelons la constance des troubles digestifs, dès le début de la maladie, la fréquence de *l'insuffisance hépatique* et de l'anergie hépatique, la fréquence de la tuberculose au cours des cirrhoses, etc. Nous avons également montré l'importance prophylactique d'une bonne ventilation pulmonaire et le rôle prédisposant de *l'insuffisance fonctionnelle du poumon* ; la lipodiérèse peut faire totalement défaut chez les tuberculeux graves ; bien plus, on la voit profondément troublée et diminuée dès le début du mal, chez les sujets à lésions peu étendues, apyrétiques, ayant un bon état général (Bossan et Borin). On sait enfin que l'organisme est *pauvre en lipoïdes* au cours de la tuberculose et que ces corps interviennent dans la défense antituberculeuse ; la résistance à l'infection tuberculeuse paraît être fonction de la richesse du sang en lécithine (Calmette, Massol et Guérin). Ainsi, la clinique confirme l'insuffisance des trois facteurs hépatique, pulmonaire et lipoïdique, facteurs auxquels la physiologie subordonne le métabolisme des corps gras.

Notre conception est en accord avec les constatations de Monceaux (64) : *présence constante et nette d'acétone dans l'urine des tuberculeux* — et également avec le fait rapporté par J. Roux (71) : forte augmentation des *acides organiques urinaires* chez ces malades.

Ainsi s'interpréterait, au moins en partie, la *prédisposition spéciale des diabétiques* à la tuberculose ; chez eux, le trouble de la ξ oxydation des acides gras peut favoriser la maladie, de même que l'hyperglycystie, seule invoquée jusqu'ici par les classiques.

Ainsi s'expliquerait que le *poumon* soit l'organe le plus souvent touché : c'est lui qui a la part prépondérante dans le métabolisme des graisses. Si le défaut d'oxydation des graisses augmente l'acidité organique et favorise la tuberculose, c'est surtout au niveau des poumons que celle-ci doit se développer. La ventilation et par suite la lipodiérèse, étant moindres au niveau des *somets*, on conçoit que ce soit là un lieu de prédilection pour la maladie.

2° *Données expérimentales.* — Notre conception est en accord avec un certain nombre de faits expérimentaux :

a) C'est d'abord le *rôle incontestable des ferments lipasiques* dans la résistance à la tuberculose. On sait que l'immunité extraordinaire des mites de ruches d'abeilles est attribuée au pouvoir très lipolytique de ses humeurs (expériences de Métalnikoff). Beaucoup d'auteurs, et notamment N. Fiessinger et P.-L. Marie (68), incriminent la déficience de la lipase leucocytaire dans le développement de la tuberculose. La lipase serait le seul ferment caractéristique des foyers tuberculeux et l'augmentation de l'activité lipasique locale constituerait un des plus importants modes de défense du poumon tuberculeux. Pour Bos-san (69), la lipase serait même le principal agent de lutte antituberculeuse.

b) C'est ensuite la *relation existant entre la biologie du bacille tuberculeux et les corps gras* (1) ; on sait que ce bacille présente *in vitro* une glycérophilie très marquée ; on sait aussi que son acido-résistance est en grande partie fonction de la teneur en graisse du milieu ; c'est d'ailleurs un fait général dans la nature que les bacilles acido-résistants se trouvent dans des milieux gras (beurre, smegma, etc.).

c) C'est enfin un certain nombre de faits relatifs à l'*acidité du milieu* et à son augmentation par l'insuffisance d'oxydation des acides gras. Nous savons que l'acidité est parfaitement tolérée par le bacille tuberculeux, — que c'est la réaction optima pour les champignons auxquels on assimile ce bacille, — que c'est la réaction optima pour la caséification tuberculeuse, — que c'est un facteur contraire à l'intervention leucocytaire (phagocytose...), — que c'est un élément défavorable aux oxydations, les diastases oxydantes n'agissant bien qu'en milieu alcalin.

3° *Données pathogéniques.* — Notre conception ne saurait se heurter à la théorie de Robin sur l'augmentation des oxydations comme stigmate du terrain dans la tuberculose ; nous avons déjà dit que rien actuellement ne permettait de retenir cette théorie.

Par contre, elle est en accord avec l'opinion pathogénique de Monceaux, de J. Roux, de N. Fiesinger, de Bossan Monceaux (64), à la suite de ses analyses sur le métabolisme protéique au cours

(1) Il n'est peut-être pas sans intérêt de remarquer qu'expérimentalement Camus et Pagniez (70) ont pu déterminer des lésions tuberculiformes avec des acides gras.

de la tuberculose, conclue au ralentissement de la nutrition par insuffisance des oxydations ; celle-ci est rattachée par l'auteur à la déficience du foie et à la diminution du pouvoir oxydant du sérum constatée chez les phtisiques.

J. Roux (67 et 71) met en cause un défaut d'oxydation par insuffisance diastasique générale : lipasique, désamidante, protéolytique.

N. Fiessinger (68) invoque une insuffisance humorale lipolytique ; Bossan (69) partage cet avis, affirmant que la lipodiérèse est le seul moyen de défense physiologique de l'organisme contre le bacille tuberculeux.

Enfin notre conception est en accord avec cette notion générale et indiscutable qu'une bonne nutrition est le meilleur moyen de défense contre la tuberculose et que le rétablissement de la nutrition est le but essentiel de toute cure antituberculeuse.

4° *Données thérapeutiques.* — Certains faits relatifs au traitement de la tuberculose par le sanatorium, les lipoïdes, les sels de calcium, l'oxygène, viennent étayer notre point de vue.

a) Les résultats thérapeutiques les meilleurs ont été obtenus jusqu'ici, non pas en s'adressant au bacille lui-même, mais à la nutrition, qui est troublée : la *cure sanatoriale* vise à rétablir le fonctionnement nutritif ; le *grand air* et le *soleil* sont apparemment les meilleurs agents de l'arsenal antituberculeux. On connaît aussi la valeur prophylactique de l'hygiène générale, de la vie au grand air, de la gymnastique respiratoire rationnelle.

L'interprétation que l'on donne actuellement de ces faits cadre avec notre point de vue. Pour Bezançon (73), « il est probable que la cure d'air, comme d'ailleurs la cure de soleil, a surtout une *action générale stimulante et tonique, qui relève la nutrition* » ; « la cure de soleil est le véritable *agent d'excitation vitale* ; elle est l'agent de lutte le plus puissant contre l'infection tuberculeuse ». D'autre part, Grisez (74) rapporte que Monceaux a caractérisé l'ozone dans l'air des bois de pins, cet ozone étant dû aux propriétés synthétisantes du pinène ; l'action bienfaisante de la cure d'air serait due à l'ozone. Remarquons encore que le résultat le plus évident de la suralimentation, c'est d'augmenter les sécrétions diastasiques et le métabolisme. On reconnaîtra que tous ces faits s'accordent mieux avec notre conception qu'avec celle de Robin.

b) L'administration de *lipoïdes* aux tuberculeux est recommandée par de nombreux cliniciens : lécithine, cholestérine, extrait de surrénales (Sergent) etc... Rappelons que Claude, Gougerot, Fiessinger ont obtenu avec l'huile lécithinée une plus grande résistance des animaux à la tuberculose.

Comment interpréter l'influence des lipoïdes ? Elle est sans doute complexe. A côté d'une *action antitoxique*, qui est bien connue, nous faisons intervenir le rôle des lipoïdes dans l'*oxydation des graisses*. Aussi, l'ingestion de graisses riches en lipoïdes apparaît-elle comme un moyen d'augmenter le pouvoir lipolytique de l'organisme tuberculeux. A ce titre, peut s'expliquer l'action utile de certains aliments comme

le jaune d'œuf, la cervelle et surtout l'huile de foie de morue, dont les bienfaits sont incontestables chez les sujets qui la tolèrent.

c) L'action utile de certains sels de *calcium* est aussi très complexe: entre autres facteurs, il est légitime de faire intervenir le pouvoir d'activation des diastases digestives et des diastases oxydantes reconnu à l'ion calcium. Des considérations analogues peuvent s'appliquer à la *viande crue*, au *jus de viande*, dont on a fait un catalyseur des oxydations,

d) J. Roux (71) rapporte que « l'action oxydante a été préconisée dans la tuberculose par quelques auteurs. Mendel (juin 1914), après quelques essais, concluait : dans la tuberculose, les effets de l'oxygène par voie hypodermique sont remarquables. Au cours de diverses communications, Bayeux a étudié les effets de l'injection sous-cutanée d'oxygène dans l'évolution de la tuberculose pulmonaire ; sa conclusion est que l'oxygène améliore l'état général ; l'oxygène serait pour lui un des meilleurs agents anti-tuberculeux. »

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Notre conception nous amène à des indications pratiques qui concordent avec les données classiques. Nous les groupons sous trois chefs : indications générales, diététiques, médicamenteuses.

a) *Indications générales.* — Elles visent à rétablir la nutrition en défaut, en s'adressant aux deux grandes fonctions qui la commandent : respiratoire et digestive, et en faisant appel au « véritable agent

d'excitation vitale » (Rollier, 72) qu'est le soleil. C'est la cure d'air et de lumière solaire, c'est le régime alimentaire bien équilibré quantitativement et qualitativement ; ce sont d'ailleurs les buts de la cure sanatoriale. Ces notions sont banales et ne méritent pas de développement.

Nous insistons sur un point particulier, qui est relatif à la *fonction cutanée*, car à notre sens celle-ci doit jouer un rôle utile dans la défense contre la tuberculose. On sait que « les voies d'élimination de la graisse qui n'est pas brûlée sont la peau et l'intestin... la peau élimine les acides en abondance... Dans beaucoup d'états chroniques, il existe des sueurs fétides par élimination d'acides gras volatils résultant d'oxydations incomplètes » (Le Gendre, 75). L'hygiène de la peau par les frictions sèches et alcoolisées, par les lotions, par les bains (sous réserve bien entendu de contre-indications dues à des complications), nous paraît devoir être prise en très sérieuse considération.

b) *Indications diététiques.* — Une nourriture rationnelle, facile à digérer, pas d'excès alimentaires, pas d'alcool... sont des notions classiques, dont le but est surtout de ménager le foie.

Les aliments renfermant des acides non combustibles (acide oxalique de l'oseille, par exemple) seront évités ; cette défense est moins motivée pour les fruits à acides combustibles (malique, citrique, tartrique, etc.).

Nous insistons sur deux questions, relatives l'une aux hydrates de carbone, l'autre aux graisses. On sait

que la destruction des corps acétoniques par le foie paraît fonction de la richesse de ce viscère en glycogène ; le rôle *anticétogène des hydrates de carbone* n'est d'ailleurs pas discuté. La ration alimentaire devra donc être largement pourvue de ces corps ; un supplément sucré est indiqué.

La question des graisses dans l'alimentation des tuberculeux est, croyons-nous, très importante ; elle a fait l'objet d'avis contradictoires. Ferrier interdit un régime riche en graisses ; celles-ci contribueraient à la décalcification par leurs acides gras. Par contre, ultérieurement, d'autres auteurs ont recommandé une alimentation grasseuse abondante, comme étant le seul moyen d'augmenter l'activité lipasique humorale. Cette dernière opinion repose sur des données expérimentales sérieuses, mais qu'il pourrait être dangereux d'appliquer sans discernement à la clinique ; au cours de la tuberculose, les trois grands facteurs de combustion des graisses : foie, lipodiérèse pulmonaire, lipoides, sont déficients ; dans ces conditions, est-il rationnel d'augmenter les graisses alimentaires et par là la quantité des acides gras dans l'organisme ? *Chez les tuberculeux déjà avancés, chez lesquels la lipodiérèse pulmonaire et le fonctionnement hépatique sont très altérés, nous entrevoyons les inconvénients d'un régime gras, nous n'en voyons nullement les avantages. Chez les tuberculeux débutants, chez tous ceux capables d'une réaction lipasique après l'absorption de graisses, nous pensons au contraire qu'il peut y avoir intérêt à donner un supplément gras. L'idéal serait évidemment d'en faire*

absorber dans la limite de la réaction lipasique possible ; dépasser cette limite serait nuisible, à notre point de vue, et nous ne serions pas éloigné de penser que l'excès de graisses chez les insuffisants hépatiques et pulmonaires, soit un facteur de moindre résistance à la tuberculose. Les corps gras seront donc donnés, mais sans excès. Quelles graisses prescrire ? *Les plus combustibles* évidemment, c'est-à-dire celles composées d'acides gras non saturés, *du type oléique*, de préférence aux graisses à acides gras saturés, *du type palmitique et stéarique*, qui sont beaucoup moins facilement oxydables ; les *huiles* sont donc les graisses les plus recommandables. En outre, l'administration d'un supplément gras n'est vraiment rationnelle que si on ajoute aux graisses un facteur capable de favoriser leur combustion : nous en possédons un dans les lipoïdes. C'est dire que les *lécithines*, qui sont des graisses phosphorées, et la *cholestérine* sont particulièrement indiqués ; d'où l'utilité d'aliments tels que les jaunes d'œuf et les cervelles, recommandés aux phtisiques depuis des siècles (1).

c) *Indications médicamenteuses.* — Nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons dit à propos des médications alcaline et acide chez les tuberculeux : d'une façon générale, l'ingestion d'alcalins, surtout sodiques, est à déconseiller ; les acides sont à éviter, exception étant faite pour l'acide phosphorique.

(1) C'est par les considérations précédentes que nous interprétons en grande partie les résultats favorables obtenus expérimentalement avec l'huile lécithinée (Fiessinger) et cliniquement avec l'huile de foie de morue.

L'opothérapie digestive, surtout hépatique, est indiquée, de même que l'administration de lipoides sous forme huileuse : huile lécithinée, huile cholestérinée, huile de foie de morue dans les limites de la tolérance digestive.

Certains corps capables de stimuler les diastases oxydantes : *sels de calcium, jus de viande, etc.*, ont montré leur utilité.

Pour ce qui est de l'opothérapie thyroïdienne, nous ne pouvons souscrire à l'opinion des auteurs qui la recommandent (Monceaux, Grisez) ; nous n'avons considéré dans notre étude que l'insuffisance d'oxydation des acides gras ; nous ne nous croyons pas autorisé à en déduire un ralentissement *général* de la nutrition comme caractéristique du terrain dans la tuberculose et à conseiller l'extrait thyroïdien ; ce serait aller à l'encontre des données cliniques, qui sont défavorables à son emploi (1).

L'insuline apparaît utile aux diabétiques acidotiques et tuberculeux, autant par son action sur le diabète lui-même que par son action sur l'acidose ; par son influence anti-acidosante, elle s'oppose à un facteur favorable au développement de la tuberculose (2).

(1) On peut penser que l'intervention de la sécrétion thyroïdienne au cours de la tuberculose ne se réduit pas exclusivement à une augmentation des combustions organiques.

(2) La question de *l'insulinothérapie chez les diabétiques tuberculeux* a été souvent discutée depuis quatre ans et abordée tout récemment encore par Cordier et Sédailan (*Journ. de Méd. de Lyon*, 20 avril 1926). Actuellement la majorité des cliniciens (Blum, M. Labbé, etc.) sont favorables à l'emploi de l'insuline.

★
★ ★

Notre étude du terrain, et notamment du facteur acide-base, nous a amené à faire intervenir le défaut d'oxydation des acides gras et l'acidité du milieu comme éléments du terrain dans la tuberculose. Le trouble de la combustion des acides gras est rendu vraisemblable par de nombreux faits ; quant à l'acidité, nous avons vu que ce n'était pas dans le sang, mais au niveau des tissus parasités, qu'il fallait en chercher l'action favorisante. Nous en sommes arrivé à une conception qui groupe les principaux faits développés au cours de ce travail et qui s'étaye sur des données multiples. Certes, les notions exposées ne sont pas à l'abri de la discussion et nous n'avons nullement la prétention d'apporter ici une théorie générale du terrain dans la tuberculose. Certains auteurs, étudiant la nutrition des tuberculeux par certains de ses côtés et ayant trouvé des signes de métabolisme imparfait, ont généralisé en disant que la caractéristique du terrain était un ralentissement de la nutrition par insuffisance des oxydations, d'où acidification organique. Cette théorie nous paraît beaucoup plus vraisemblable que la théorie opposée de Robin et les notions exposées par nous relativement au métabolisme des acides gras et à l'action favorisante de l'acidité sont nettement pour elle. Pour notre part cependant, nous ne nous croyons pas actuellement autorisé à généraliser et à ramener la nutrition des tuberculeux à un simple schéma. Nous restons

sur le terrain des troubles du métabolisme des acides gras et du facteur acide-base, deux notions qu'il nous a paru légitime de rapprocher.

Nous n'avons abordé que quelques aspects du terrain dans la tuberculose. Le problème du terrain est sans doute la résultante de beaucoup de facteurs qui nous échappent; il pose encore beaucoup de questions qui sont loin d'être résolues : métabolisme des albuminoïdes, point iso-électrique des cellules, etc.; il dépasse de beaucoup le modeste cadre de cette étude et nous sommes le premier à reconnaître, à la fin de celle-ci, qu'il subsiste toujours, appelant d'autres recherches, longues et ardues, menées de front, méthodiquement, par un grand nombre de travailleurs diversement spécialisés et en étroite collaboration.

Pourquoi, chez le jeune enfant, le nègre, le cobaye, l'action du microbe est-elle toute puissante? Pourquoi chez le grand enfant, chez l'adulte des villes, l'influence du terrain est-elle au contraire prépondérante? Pourquoi certaines espèces animales sont-elles entièrement réfractaires? Autant de questions qui rendent plus aigu le problème du terrain et viennent en légitimer l'étude; autant de questions qui montrent, et c'était là un des buts de ce travail, que le problème du terrain s'offre avec un double aspect : bactériologique et physiologique, c'est-à-dire physico-chimique. Si la tuberculose se présente d'abord comme une maladie microbienne, par certains côtés, chez l'adulte, elle se montre avec les caractères d'une maladie de la nutrition. Le mot choquera peut-être;

et pourtant nous refusera-t-on que le sanatorium, avec sa triade : repos, bon air, bonne alimentation, traite la tuberculose comme un déséquilibre de la nutrition qu'il s'agit de rétablir, bien plus que comme une maladie infectieuse ? N'est-ce pas là une autre preuve de la réalité du terrain et de la dualité, bactériologique et physiologique, du problème de la tuberculose ? Peut-être, ce point de vue paraîtra-t-il encore plus légitime lorsque l'étape biochimique de la médecine se sera affirmée

CONCLUSIONS

PREMIERE PARTIE

I

L'étude physiologique, physico-chimique, du terrain dans la tuberculose a été trop délaissée ; cette notion peut être rénovée par les progrès de la chimie biologique et de la chimie physique.

Nous étudions la part du terrain dans *l'étiologie* de la tuberculose pulmonaire.

1° a) *Les variations des conditions du milieu* peuvent modifier la forme et la virulence du bacille tuberculeux. Cependant, rien n'autorise à en déduire que des modifications du terrain puissent réaliser la transmutation des bacilles para-tuberculeux saprophytes en bacilles tuberculeux pathogènes et inversement.

b) Malgré la notion de formes filtrantes du bacille, il reste vrai, en pratique, que la tuberculose de *l'enfant* est acquise par contagion post-natale ; le facteur essentiel en matière de primo-infection est représenté par le nombre et la virulence des contagés ; le

facteur microbien l'emporte sur le facteur organique.

c) Chez *l'adulte*, on sait que la tuberculose est plus souvent le fait d'un réveil que d'une réinfection ; l'importance du terrain est évidente ; le problème consiste surtout à rechercher les conditions des réveils.

2° Deux conceptions du terrain sont en présence : bactériologique et physiologique.

a) La *conception bactériologique* réduit la notion de terrain à celle d'immunité spécifique.

b) La *conception physiologique* se fonde sur les insuffisances de la théorie de l'allergie et sur les données cliniques (variations individuelles). Le problème des réveils, de l'évolution, des trêves et de la curabilité de la tuberculose est surtout individuel et physiologique.

Les deux orientations bactériologique et physiologique ne doivent pas être opposées, mais placées parallèlement. La conception physiologique ne saurait exclure les acquisitions de la bactériologie et de l'hygiène antituberculeuse. Le problème étiologique est double ; il est dominé par la contagion chez l'enfant, par la réactivation chez l'adulte. Cette dualité explique la possibilité de faire une part au terrain à côté du microbe et d'orienter les recherches dans un sens physico-chimique, parallèlement aux recherches bactériologiques.

II

Nous présentons une étude critique et un bilan des facteurs physiologiques invoqués dans la prédisposi-

tion et la résistance de l'adulte aux réveils et à l'évolution de la tuberculose. Nous distinguons des facteurs organiques généraux et des facteurs physiologiques locaux, c'est-à-dire pulmonaires.

1° *Facteurs organiques généraux*

a) Le fonctionnement digestif intervient incontestablement dans la lutte. D'une façon plus générale, il faut considérer le métabolisme nutritif et attribuer au fonctionnement hépatique une place prépondérante. L'insuffisance du foie contribue notamment au défaut d'oxydation des acides gras et favorise l'acidité organique; c'est un facteur de prédisposition.

b) Il n'existe aucune donnée incontestable sur les facteurs endocriniens de prédisposition et de résistance et sur le bénéfice des diverses opothérapies. Une place à part peut être faite à la richesse de l'organisme en lipoides; c'est un facteur de résistance peu discutable. La suractivité thyroïdienne favorise les poussées évolutives (Cordier); mais on ne peut affirmer que l'hyperthyroïdie soit un stigmate constant du terrain prédisposé.

c) Les réactions leucocytaires jouent un rôle primordial dans la lutte, mais leur déterminisme échappe encore.

d) La grossesse représente un facteur évident de moindre résistance, mais dont l'action est complexe.

e) Le déficit minéral et notamment calcique n'apparaît pas comme un caractère spécifique du terrain dans la tuberculose. Les recherches récentes ont remis en discussion la théorie de la décalcification et

rendent illusoire la surcalcification médicamenteuse. Il n'en reste pas moins vrai que la misère minérale est un facteur de moindre résistance et que certains sels de chaux manifestent une action utile qu'expliquent les multiples effets (diastasiques, leucocytaires, etc...) de l'ion calcium.

f) On n'a pas encore mis en évidence un métabolisme caractéristique du terrain prédisposé. On ne peut faire de l'augmentation des oxydations un stigmate du terrain tuberculisable; le métabolisme basal est peu modifié dans la tuberculose apyrétique. Au cours de la maladie, il y a même lieu de croire à un défaut d'oxydation des acides gras; le défaut d'oxydation des protéiques est établi (Monceaux).

2° *Facteurs pulmonaires*

Par certains de ses caractères, la tuberculose se rapproche des mycoses et se comporte comme une maladie locale. Elle se fixe électivement au niveau des poumons; il est légitime de faire intervenir en partie dans son développement les défaillances locales, tissulaires, ainsi que les conditions anatomiques et fonctionnelles particulières au poumon.

a) Le rôle du poumon dans le métabolisme des graisses mérite une considération spéciale; la lipodièrese est diminuée dès le début de la maladie, d'où trouble de l'oxydation des graisses susceptible d'augmenter l'acidité du milieu; cette insuffisance est un facteur de moindre résistance.

b) Le défaut de ventilation favorise l'insuffisance de lipodièrese; c'est un facteur de prédisposition.

c) L'état de la circulation pulmonaire a une influence manifeste ; la congestion est un facteur de résistance. La petitesse du cœur est un facteur de prédisposition.

Les facteurs de prédisposition les moins discutables actuellement sont l'insuffisance du poumon, du foie, des lipoïdes; or, ces trois facteurs interviennent dans le métabolisme des graisses; il est légitime d'invoquer un trouble de ce métabolisme comme élément du terrain.

DEUXIEME PARTIE

Nous étudions le facteur acide-base dans ses rapports avec le terrain.

I

Nous exposons l'état de l'équilibre acide-base du sang. Trois facteurs au moins sont à considérer : réserve alcaline, concentration en ions hydrogène du sang, tension de l'acide carbonique alvéolaire. Schématiquement, l'équilibre acide-base passe par quatre phases au cours de la tuberculose évolutive :

1. Au début, et d'une façon générale, tant que les lésions sont limitées, il garde une valeur normale.

2. L'extension des lésions provoque une acidose gazeuse; celle-ci est compensée : la tension de l'acide carbonique alvéolaire augmente, la réserve alcaline s'élève par compensation, le pH est normal.

3. A une période plus avancée, divers facteurs liés à l'étendue des lésions et à l'altération de l'état général (anoxémie, diminution du débit cardiaque...) provoquent une hyperventilation pulmonaire, d'où alcalose gazeuse; celle-ci est mal compensée : la tension de l'acide carbonique alvéolaire diminue, le taux de la réserve alcaline est variable, le pH augmente ; le sang est donc plus alcalin. A ce stade, on voit l'alcalinité sanguine s'élever ou s'abaisser selon que l'état général et fonctionnel s'aggrave ou s'améliore.

4. A la période agonique, la déficience du centre respiratoire amène une décompensation totale, d'où acidose gazeuse non compensée : le pH s'abaisse.

Ces modifications apparaissent secondairement aux lésions pulmonaires ; elles sont d'abord fonction de leur étendue et, par là, peuvent servir à l'étude de l'état fonctionnel du poumon tuberculeux.

Leur connaissance vient mettre au point la question depuis longtemps en suspens de la réaction du sang chez les tuberculeux.

L'acidose gazeuse est un facteur de déminéralisation. L'augmentation du pH au stade d'alcalose gazeuse peut entraîner une diminution du calcium ionisé du sang et, par là, un déséquilibre entre les ions métalliques.

Le caractère secondaire des troubles de l'équilibre acide-base du sang n'implique pas que le facteur acide-base ne puisse intervenir à titre primitif dans le développement de la tuberculose. L'analyse du terrain ne se réduit pas à l'analyse du sang. Il faut étu-

dier le facteur acide-base dans ses rapports avec la biologie du bacille et au niveau des tissus parasités.

II

Les modifications de la réaction de l'urine sont en grande partie subordonnées à celles du sang et s'interprètent de la même façon.

III

Au problème de la réaction optima pour le bacille et les lésions tuberculeuses, nous apportons des notions bactériologiques et physio-pathologiques.

Notions bactériologiques.— Nous exposons les relations de la biologie du bacille avec le facteur acide-base, d'après les constatations faite *in vitro*.

1. Au cours du développement microbien, la réaction des milieux de culture se modifie; les courbes de réaction sont fonction de la dégradation des composants ; elles varient donc avec la composition du milieu et n'ont qu'une valeur relative.

2. Les pH d'arrêt des cultures varient avec le milieu employé, les pH 4,0 et 8,0 étant les limites extrêmes généralement signalées. Le bacille tolère de fortes acidités. Il paraît plus sensible à l'alcalinisation qu'à l'acidification; l'alcalinité d'arrêt est faible, relativement à l'acidité d'arrêt.

3. La réaction de départ optima varie également avec la composition du milieu.

4. Les analogies morphologiques et biologiques du bacille tuberculeux et des moisissures, les associa-

lions relativement fréquentes de phtisie et de mycoses pulmonaires, suggèrent que, comme les champignons, le bacille tuberculeux s'accommode bien des milieux acides et même les préfère.

IV

Notions physio-pathologiques. — Nous envisageons les relations du facteur acide-base avec le développement des lésions tuberculeuses.

1. L'acido-résistance du bacille ne commande pas directement sa virulence; des relations existent pourtant entre les deux facteurs.

2. Les acides gras du bacille sont un des facteurs de son acido-résistance. Expérimentalement, les acides gras ont pu déterminer des lésions tuberculeuses.

3. Les toxines et diastases protéolytiques des tissus tuberculeux ont une activité subordonnée à la réaction du milieu ; la plupart sont plus actives en milieu acide ; la caséification dépend en partie de la réaction acide locale ; l'autolyse de la substance caséuse semble liée au défaut de neutralisation des acides gras.

4. L'activité des leucocytes est entravée par l'acidité ; le bacille tuberculeux paraît ne pouvoir être phagocyté qu'en milieu neutre ou légèrement alcalin.

5. L'acidité du milieu est favorable au processus tuberculeux ; on peut la considérer comme un des éléments du terrain. La rapidité d'évolution de la phtisie chez les diabétiques illustre cette notion.

V

Nous présentons une étude clinique et pharmacodynamique des médications alcaline et acide chez les tuberculeux, puis une conception d'ensemble.

1°. La thérapeutique alcaline (bicarbonate de soude surtout) s'est montrée nocive et est généralement contre-indiquée. Le fait peut s'interpréter par une action digestive (action empêchante sur la sécrétion gastrique et, par là, sur les actes digestifs qui lui sont subordonnés) et, en outre, dans le cas des alcalins sodiques par une action humorale (trouble de l'équilibre des cations, décalcification par action antagoniste du sodium sur le calcium). Les alcalins ne seront absorbés que nettement indiqués et sans abus; on les évitera aux repas et pendant la première période de la digestion; le bicarbonate de soude paraît spécialement contre-indiqué.

L'ingestion d'alcalins à doses thérapeutiques n'affecte la réaction du sang que d'une façon minime ou nulle; on ne peut en attendre une alcalinisation des tissus tuberculisés.

2°. D'une façon générale, la médication acide est contre-indiquée comme risquant de déplacer les bases organiques. Exception doit être faite pour l'acide phosphorique qui est un des médicaments de choix de l'insuffisance digestive fonctionnelle et un agent de recalcification indirecte.

3°. Au cours de la tuberculose, le défaut d'oxydation des acides gras est rendu vraisemblable par l'insuffisance du foie, du poumon, des lipoïdes. Il nous

paraît légitime de rapporter à ce facteur une augmentation de l'acidité organique et de considérer l'un et l'autre comme des éléments du terrain. Cette conception se fonde sur des données cliniques, expérimentales et thérapeutiques qui sont classiques. Elle pose comme indications principales de stimuler la nutrition, de prévenir et traiter l'insuffisance fonctionnelle hépatique et pulmonaire, de favoriser la réaction lipasique et l'oxydation des acides gras.

Nous ne pouvons admettre la théorie qui fait de l'augmentation des oxydations et de l'hypoacidité les caractéristiques du terrain de prédisposition. Nous nous trouvons en accord avec celle qui met en cause un défaut général des oxydations, d'où acidification organique ; cependant, comme le problème complexe du terrain pose encore beaucoup de questions qui sont loin d'être résolues, nous ne nous croyons pas autorisé à formuler une théorie générale du terrain dans la tuberculose.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN, ROQUE.
Pour le Doyen : l'Assesseur,
ROQUE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 18 Mai 1926.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
Pour le Recteur, le Doyen délégué,
DEPÉRET

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction

1. BRUNON. — Causes, prophylaxie et traitement de la tuberculose pulmonaire. Paris, Doin, 1924.
2. CHAUCHEAU. — *C. R. Acad. des Sc.*, 22 sept. 1913, t. 157, p. 477.
3. PIDOUX. — *Etudes sur la phtisie*, 1874.
4. SERGENT. — L'influence de l'âge dans la pathogénie et le déterminisme des formes de la tuberculose pulmonaire. *La Médecine*, n° 8, mai 1924, p. 609.
5. ROUX (J.). — La tuberculose caséeuse et ulcéreuse considérée comme déterminée par une défaillance enzymatique, protéolytique et lipolytique des glandes digestives. *Progrès Médical*, 13 janv. 1912.
6. BEZANÇON. — Le problème de la tuberculose et l'orientation thérapeutique. *La Médecine*, n° 8, mai 1924.
7. NEUFELD. — Uber Immunität gegen Tuberkulose. *Zeitschrift für Tub.*, Bd. 34, H. 3; *Ibid.*, Bd. 35, H. 1; *Ibid.*, Bd. 34, H. 7.
8. LAUMONIER. — Du traitement de la tuberculose pulmonaire. *Gaz. des Hôp.*, n° 18, 3 et 5 mars 1925, p. 296.
9. BEZANÇON ET PHILIBERT. — L'allergie tuberculinique et le problème du terrain dans la tuberculose. *Paris Médical*, 2 février 1924, p. 129.
— Le terrain tuberculeux. *Soc. de pathol. comparée*, 11 déc. 1923.

10. RICOCHON. — Du terrain tuberculisable. *Congrès pour l'étude de la Tuberculose*, 1888, p. 493.
11. SUCRUTA, cité par PIÉRY et RÉMY. — La phthisiothérapie dans l'antiquité. *Revue de Méd.*, n° 9, sept. 1911. p. 715-743.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

La dualité d'aspect du problème de la tuberculose

1. CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Masson, 1920.
2. ARLOING (S.). — Etude comparative des diverses tuberculoses. *Congrès intern. de la Tub.*, 1905, p. 97.
— Variations du bacille tuberculeux (spécialement au point de vue de sa virulence). *VI^e Congrès intern. de la Tub.*, Washington, 1908, vol. 1, p. 68.
3. METCHNIKOFF, COPPEN JONES, BABES ET LEVADITI : cités par RENON. — In *Congrès pour l'étude de la Tub.*, 1898, p. 702.
4. FERRAN. — Saprophytisme des bacilles tuberculeux et vaccination antituberculeuse. *Congrès intern. de Tub.*, 1905, p. 170.

5. ARLOING (S.) ET COURMONT (P.). — Sur l'obtention des cultures homogènes. *C. R. Acad. des Sciences*, 8 août 1898, et *Congrès de la Tub.*, Paris, 1898.
6. COURMONT (P.). — Bacilles acido-résistants comparés aux bacilles de la tuberculose ; saprophytisme du bacille de Koch. *Congrès intern. de la Tub.*, 1905, p. 155.
7. COURMONT (P.) ET DESCOS. — Lésions tuberculiformes causées par l'inoculation chez le chien par voie sous-cutanée du bacille acido-résistant du beurre de Minot. *C. R. Soc. de Biol.*, 20 déc. 1901, p. 1.454.
8. AUCLAIR. — Modifications du bacille tuberculeux humain. *Arch. de Méd. Expér.*, n° 4, juillet 1903 et *Journ. des Praticiens*, 1903, p. 702.
9. RODET (A.) ET GALAVIELLE. — Pouvoir pathogène de certains bacilles acido-résistants. *Congrès de la Tub.*, 1905, p. 150.
10. BRUNON. — Causes, prophylaxie et traitement de la tuberculose pulmonaire. Paris, Doin, 1924.
11. SAN FELICE. — *Ann. d'Ig. Jg.*, t. 31, n° 8, 1921, p. 457, et *Bull. Ist. Sieroterap. Milanese*. t. III, 1924, p. 77.
12. PRUVOST. — Indices révélateurs d'une révolution prochaine dans les idées, au sujet de l'origine réelle de la tuberculose. Maloine, 1924. Extrait du *Courrier Méd.* du 9 déc. 1923.
13. LANGE. — De l'exaltation de la virulence des saprophytes acido-résistants, par des passages chez les animaux. *Deutsch. Med. Woch.*, 28 juillet 1922, p. 999.
14. NÈGRE. — Sur les relations qui existent entre les bacilles paratuberculeux et les bacilles tuberculeux. *Rev. de la Tub.*, n° 2, avril 1924, t. V, p. 161.
15. CALMETTE. — Existe-t-il dans la nature, ou peut-on créer artificiellement des formes saprophytiques du bacille de Koch, qui soient capables de se transformer en bacilles virulents ? *Rapport à la IV^e Conférence de l'Union intern. contre la Tuberc.*, Lausanne, août 1924 ; in *Revue de la Tub.*, déc. 1924.

- Sur la question de transformisme des bacilles paratuberculeux et des bacilles tuberculeux. *Bull. de l'Inst. Pasteur*, n° 15, 15 août 1924, t. XXII, p. 593.
16. HAUDUROY (Paul). — Etat actuel de la question des formes filtrantes du bacille tuberculeux. *Presse Médicale*, n° 15, 20 février 1926, p. 227.
17. FONTES. — *Memorias do Inst. Osw.*, Cruz, 1910, n° 1 et 2.
18. PHILIBERT. — *Bull. de la Soc. d'Etudes Sc. de la Tuberculose*, 2° série, t. II, n° 1.
19. VAUDREMER. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 9 juin 1923, t. LXXXIX.
20. ARLOING, DUFOURT ET MALARTRE. — « Variabilité du bacille tuberculeux ». *Paris Médical*, 2 janv. 1926.
21. VALTIS. — Sur la filtration du bacille tuberculeux à travers les bougies Chamberland L 2. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, t. XC, p. 19.
- Sur la filtration à travers la bougie Chamberland L 2 de bacille de Koch provenant d'un pus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, t. XC, p. 74.
- Formes filtrables dans les cultures tuberculeuses. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, t. XC, p. 113.
22. HAUDUROY (Paul) ET VAUDREMER (A.). — Recherches sur les formes filtrantes du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 22 déc. 1923.
23. BEZANÇON ET PHILIBERT. — Le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose ; structure des colonies tuberculeuses. *Presse Médicale*, n° 3, 9 janvier 1926, p. 33.
24. DEBRÉ (R.) ET LELONG (M.). — Différents aspects de l'hérédité tuberculeuse (1^{er} Mémoire). La contamination intra-utérine pauci-bacillaire. *Ann. de Méd.*, t. XVII, n° 3, mars 1925, p. 209-234.
- Différents aspects de l'hérédité tuberculeuse (2^e Mémoire). L'hérédité de terrain. *Ann. de Méd.*, t. XVII, n° 6, juin 1925, p. 600-623.
25. CALMETTE, VALTIS, NÈGRE ET BOQUET. — Infection expérimentale transplacentaire, par les éléments filtrables du bacille tuberculeux. *C. R. Acad. des Sc.*, t. CLXXXI, p. 491.

26. ARLOING ET DUFOURT. — Contribution à l'étude des formes filtrantes du bacille tuberculeux. *Soc. de Biol. de Lyon*, 15 juin 1925.
— *Acad. des Sc.*, 9 novembre 1925.
— Tuberculose et hérédité : passage expérimental du virus filtrant tuberculeux de la mère au fœtus. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 8 déc. 1925.
27. CALMETTE, BOQUET ET NÈGRE. — Rôle du facteur « terrain » dans l'évolution de la tuberculose expérimentale du lapin et du cobaye. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1923, t. 176, p. 1.197.
CALMETTE ET NÈGRE. — Le terrain dans la tuberculose. *Acad. des Sc.*, 30 avril 1923.
28. DENOYELLE. — Etude statistique sur l'étiologie de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte. *Thèse de Paris*, 1925. Legrand.
29. BERNARD (L.). — La tuberculose pulmonaire. Paris, 1921, Masson.
— Les idées actuelles sur l'infection tuberculeuse. *Ann. de Méd.*, 1920, t. 2, p. 54.
30. BEZANÇON. — Les bases actuelles du problème de la tuberculose. Paris, 1922.
31. BEZANÇON. — La conception de la tuberculose pulmonaire. *La Médecine*, n° 8, mai 1923.
32. DEBRÉ ET BONNET. — *C. R. Soc. de Biol.*, 8 juillet 1922.
33. DEBRÉ, PARAF ET DAUTREBANDE. — La période ante-allergique de la tuberculose. *Soc. de Biol.*, 3 juillet 1920.
— *Ann. de Méd.*, t. IX, n° 6, juin 1921.
34. SERGENT. — *Traité de Pathologie Médicale*, t. XVII : Tuberculose; t. I.
35. JOUSSET. — *Journ. Méd. Fr.*, sept. 1922.
36. BEZANÇON ET PHILIBERT. — L'allergie tuberculinique et le problème du terrain dans la tuberculose. *Paris Médical*, 2 février 1924, p. 129.
37. AUBERTIN. — Le développement de l'infection bacillaire chez l'homme. Paris, Doin, 1924.
38. PHILIBERT ET CORDEY. — Réinfection tuberculeuse expérimentale chez le lapin. *Ann. de Méd.*, t. XVII, n° 1, janv. 1925.

39. DARTIGUES. — De la tuberculose : Données nouvelles. *Rev. intern. de la Tub.*, 1907, p. 263.
40. SERGENT. — L'influence de l'âge dans la pathogénie et le déterminisme des formes de la tuberculose pulmonaire. *La Médecine*, n° 8, mai 1924 p. 609.
41. LANDOUZY. — Prédispositions innées ou acquises en matière de contagion tuberculeuse. *C. R. Acad. des Sc.*, t. 162, 26 juin 1916, p. 967.
42. GOUGEROT. — Contribution à l'étude des terrains tuberculisables par prédisposition acquise ; varioleux tuberculisés. *Congrès de la Tub.*, 1905, p. 279.
43. SERGENT. — Le rôle du terrain dans la tuberculose. *Bull. Méd.*, 25 mars 1914.
44. MOUISSET. — Comment la tuberculose est contagieuse. *Presse Médicale*, n° 69, 19 nov. 1919, p. 694.
45. RIBADEAU-DUMAS. — *Traité de Pathol. Méd.*, t. XVII : Tuberculose; t. I.
46. LAUMONIER. — Du traitement de la tuberculose pulmonaire. *Gaz. des Hôp.*, n° 18, 3 et 5 mars 1925, p. 296.
47. MARIGLIANO. — Les connaissances nouvellement acquises sur la tuberculose. *XVII^e Congrès Français de Méd.*, sept. 1923.

CHAPITRE II

La tuberculose pulmonaire de l'adulte et les facteurs physiologiques de prédisposition et de résistance

1. LANDOUZY. — L'hérédité tuberculeuse. *Rev. de Méd.*, 1891, p. 411.

2. MALHERBE et FORTINEAU. — Recherches expérimentales sur l'hérédité tuberculeuse. *Paris Méd.*, T. XII, 9 sept. 1922, p. 237.
3. CARRIÈRE. — Cité par Philibert, in *La Médecine*, N° 8, mai 1924, p. 619.
4. BERNARD et DEBRÉ. — *Ann. de Méd.*, mai 1922.
5. DEBRÉ et LELONG. — Différents aspects de l'hérédité tuberculeuse. *Ann. de Méd.*, T. XVII, N° 6, juin 1925, p. 601 ; T. XVIII, N° 4, oct. 1925, p. 256 ; T. XVIII, N° 5, nov. 1925, p. 347.
6. WOLF. — Die hämatogene Verbreitung der Tuberkulose und die Disposition bei Tuberkulose. *Beitr. z. Klin. der Tub.*, T. XXVI, f. 1, pp. 33-52.
7. PIERY. — Hérédité de la tuberculose. Quelques données de la clinique. *Lyon Méd.*, T. CXV, N° 48, 27 nov. 1910, p. 889-897, et *La Tuberculose*, T. I, 1910-1911, p. 240.
8. PHILIBERT. — L'hérédité de prédisposition dans la tuberculose. *La Médecine*, N° 8, mai 1924.
9. WRIGHT et LEWIS. — Facteurs de la résistance du cobaye à la tuberculose en ce qui regarde la consanguinité et l'hérédité. *The Amer. Natur.*, T. LV, 1921 p. 20-51.
10. LELONG. — L'enfant issu de parents tuberculeux. *Thèse* Paris, 1925.
11. BARTEL. — *Das Konstitutionsproblem in seiner Beziehung zur Tuberkulosefrage. Centralbl. für die ges. Tuberk.*, Bd. XVII, H. 7/8, S. 389-532, 1922.
12. BAUER. — Konstitution und Tuberkulose. *Med. Klin. Jg.*, N° 35, S. 1045-1047, 1921.
13. ROKITANSKY. — Cité par Bartel (11).
14. STILLER. — Lungentuberkulose und asthenia universalis. *VI^e Congrès intern. de Tuberculose*, Washington, 1908, Vol. I, p. 145.
15. BEZANÇON et PHILIBERT. — *Paris Médical*, février 1924.
16. CARTON. — *La tuberculose par arthritisme*. Paris, Maloine, 1911.
17. ROBIN. — La tuberculose chez les arthritiques et son traitement. *Journ. des Prat.*, 1912, p. 89.

18. BURNAND. — *La guérison de la tuberculose pulmonaire.* Paris, 1923.
19. CHIAIS. — Nutrition et contagion. Du mode nutritif qui rend l'organisme réfractaire à la contagion de la tuberculose. *Congrès pour l'Etude de la Tub.*, 1891, p. 718, et 1898, p. 727.
20. MOURIQUAND, P. MICHEL et BERTOYE. — Evolution du scorbut chez le cobaye tuberculeux. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, mars 1922.
 - Tuberculose et scorbut expérimental. *C. R. Soc. Biol. Lyon*, juillet 1922.
 - Nouvelles expériences concernant l'éclosion de la tuberculose expérimentale chez les animaux soumis à des régimes variés, restreints ou carencés. *V^e Congrès national de la Tuberculose*, Strasbourg, 1923.
 - Carence alimentaire et tuberculose. *Bulletin Médical*, N^o 48, 1923.
 - Effets de l'évolution d'une infection par le bacille de Koch sur la marche du scorbut expérimental du cobaye. *C. R. Soc. Biol. Lyon*, juil. 1922.
 - Régime pluricarencé et évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye. *C. R. Soc. Biol. Lyon*, avril 1923.
- MOURIQUAND, ROCHAIX, MICHEL et BERTOYE. — L'alimentation dans la prophylaxie et le traitement de la tuberculose. *Congrès du Royal Institute of Public Health, Bordeaux*, juin 1924.
21. DOSDAT. — Carence alimentaire et tuberculose. *Thèse Lyon*, 1925.
22. BERTOYE. — Régimes alimentaires, carence alimentaire et tuberculose. *Etudes expérimentales.* Lyon, 1926.
23. SERGENT. — L'influence de l'âge dans la pathogénie et le déterminisme des formes de la tuberculose pulmonaire. *La Médecine*, N^o 8, mai 1924, p. 609.
24. BEZANÇON et PHILIBERT. — *Progrès Médical*, 9 fév. 1924.
25. ROBIN. — Le terrain tuberculeux. *Journal des Prat.*, 1905, p. 261.
 - Etudes cliniques sur la nutrition dans la phtisie pulmonaire. *Arch. Gén. de Méd.*, mai-juin 1894, avril 1895.

- La déminéralisation dans la tuberculose. *Gaz. des Hôp.*, 1911, p. 2085.
 - Composition chimique et minéralisation du poumon chez l'individu sain et phtisique. *Soc. d'étud. scient. sur la tub.*, février 1907.
 - L'accélération des échanges respiratoires et la déminéralisation organique chez les prétuberculeux et chez les phtisiques. *Acad. de Méd.*, 2 nov. 1909, p. 228.
26. A. ROBIN et M. BINET. — Les conditions du terrain et le diagnostic de la tuberculose. *C. R. Acad. des Sc.*, T. 132, 1901, p. 709.
- Les conditions et le diagnostic du terrain de la tuberculose pulmonaire. *Bull. de Thérap.*, T. I, 1901, p. 485 et 501.
 - Phtisie pulmonaire et terrain humain. Prophylaxie et traitement. *Journal des Prat.*, 1902, p. 59.
 - Les médications de la prophylaxie et du traitement de la tuberculose pulmonaire fondées sur la connaissance de son terrain. *C. R. Acad. des Sc.*, T. 134, 20 janvier 1902, p. 194.
 - Les échanges respiratoires dans les états antagonistes de la tuberculose : l'arthritisme. *Rev. de la Tub.*, 1903, p. 385.
27. LUCET. — Contribution à l'étude des échanges nutritifs dans la tuberculose. *Thèse Paris*, 1904-1905.
28. MOUREU et DUFRAISSE. — Sur l'autoxydation : les anti-oxygènes. *C. R. Acad. des Sc.*, T. 174, 1922, p. 258.
29. CHEINISSE. — A propos du Congrès intern. de la Tub. *Semaine Médicale*, 11 octobre 1905.
30. CHARRIN et TISSOT. — Congrès de la tuberculose, T. I, 1905, p. 248.
31. STAEHLIN. — *Zeit. Klin. Med.*, 66, 1908, p. 241.
32. BARBOUR. — *Arch. Int. Méd.*, 24, 1919, p. 624.
33. CANN et BARR. — *Arch. Int. Méd.*, 26, 1920, p. 663.
34. GRAFE. — *Münch. Med. Woch.*, 67, 1920, p. 1081.
35. Mc BRAYER. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 77, 1921, p. 861.
36. FONTAN. — Les échanges respiratoires du cobaye au cours de la tuberculose expérimentale. *Réunion biol. de Bordeaux*, 3 février 1925.

37. SUAU. — Variations du métabolisme basal au cours du pneumothorax thérapeutique. *Thèse* Paris, 1925.
38. WELLS. — *Chemistry of tuberculosis*, by Wells, de Witt and Long (Williams et Wilkins), Baltimore, 1923.
39. ARLOING, DUMAREST et MAIGNON. — De l'élimination urinaire des tuberculeux. *Rev. de la Tub.*, août 1907, p. 247.
40. H. LABBÉ et VITRY. — Echanges azotés chez les tuberculeux. *Congrès intern. Tub.*, Paris, 1905.
41. MONCEAUX. — Le métabolisme protéique dans la tuberculose pulmonaire. *Thèse pharmacie*, Paris, 1923.
42. KLEMPERER et CORNET. — Cités par Wells, in *Chemistry of Tuberculosis*, p. 281.
43. MC. CANN. — *Amer. Review Tuberc.*, 5, 1922, p. 870.
44. GAUBE. — De la chaux et de la magnésie chez les descendants des tuberculeux. Les connaissances médicales, 1894.
45. FERRIER. — La guérison de la tuberculose. Paris, Vigot, 1906.
46. TEISSIER, SARVONAT et REBATTU. — *II^e Congrès de l'Assoc. Intern. d'Urologie*. Londres, juillet 1911.
47. SARVONAT. — Teneur en chaux de l'expectoration des tuberculeux pulmonaires. *La Province Médicale*, N^o 53, 31 déc. 1910, p. 548.
48. COUTIÈRE. — *Bull. Acad. de Méd.*, 86, 1921, p. 410
49. MANOUSSAKIS. — Calcium et tuberculose. *Thèse* Lyon, 1923-1924.
— Etude expérimentale des échanges calciques chez les tuberculeux. *Rev. de la Tub.*, août 1924.
50. MAYER. — *Deut. Arch. Klin. Med.*, 90, 1907, p. 408.
51. OTT. — *Zeit. Klin. Med.*, 50, 1903, p. 402.
52. LABBÉ et GALIPPE. — *C. R. Soc. de Biol.*, 72, 1913, p. 876.
53. MAVER et WELLS. — *Amer. Review Tub.*, 6, 1922, p. 649.
54. CALDWELL. — *Journ. Infect. Dis.*, 24, 1919, p. 81.
55. DE WITT. — *Chemistry of Tuberculosis* by Wells, de Witt and Long, Baltimore, 1923, p. 421.
56. PIETTRE. — Calcification des lésions tuberculeuses chez les bovidés. *C. R. Acad. des Sc.*, T. 148, 5 avril 1909, p. 954.

57. KIENHLE. — Führt die Tuberkulose in ihrem Verlauf zu einer vermehrten Cariesfrequenz. Dissertation, Erlangen, 1921.
58. TELIER, ROMÉY et BESSAC. — Les dents des tuberculeux. Remarques expérimentales, cliniques et thérapeutiques. *Revue de Stomatologie*, T. XXVIII, N° 12, déc. 1925, p. 1358.
59. BARKUS. — Demineralization in Tuberculosis. *Amer. Rev. of Tuberc.*, 7, 2 avril, 1923.
60. STEINITZ et WEIGERT. — *Deut. Med. Woch.*, 1904, 30, p. 838.
61. MAVER et WELLS. — The alimentary absorption of calcium and its déposition in the tissues in experimental tuberculosis. *Amer. Rev. of Tub.*, 7, 1923, p. 1.
62. HALVERSON. — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 68, 1917, p. 1309
63. MATZ. — Studies on the calcium content of blood of normal and tuberculous subjects. *Amer. rev. of Tub.*, Vol. XI, N° 3, mai 1925, p. 250.
64. LOOFT. — La calcémie dans la tuberculose pulmonaire. *C. R. Soc. de Biol.* T. XCI, 1924, p. 190.
65. HOVE ET MEDLAR. — The calcium and inorganic phosphorus content of the blood serum in tuberculosis. *Amer. rev. of Tuberc.* T. X, déc. 1924, N° 4, p. 408.
66. SERGENT et BINET. — VIII^e Congrès de l'Association des Médecins de langue française de l'Amérique du Nord. Québec, 10-12 sept. 1924.
67. DENIS et MINOT. — *Journ. Biol. Chem.*, N° 41, 1920, p. 357.
68. HEUBNER et RONA. — *Biochem. Zeit.*, N° 93, 1919, p. 187.
69. Finsterwalder. *Pflüger's Arch.*, N° 153, 1913, p. 546.
70. LEO. — *Berl. Klin. Woch.*, N° 48, 1922. p. 1800.
71. KINDBORG. — *Berl. Klin. Woch.*, N° 48, 1922.
72. TANAKA. — Cité par de Witt, in *Chemistry of Tuberculosis*, p. 425.
73. WELLS. — Metastatic calcification. *Arch. Int. Med.*, N° 15, 1915, p. 574.

74. M.-P. WEIL. — Réflexions sur le métabolisme calcique chez les tuberculeux. *La Médecine*, 1924, p. 626.
75. LAUMONIER. — Quelques notions nouvelles sur la thérapeutique calcifiante. *Gaz. des Hôp.*, N° 101, 24 déc. 1921.
76. ROSEN. Cité par CHEINISSE. — La calcithérapie intraveineuse dans la tuberculose pulmonaire. *Presse Médicale*, N° 76, 20 sept. 1924, p. 766.
77. BARRIER. — Contribution à l'étude des ferments solubles oxydants directs. *Thèse pharmacie*, Lyon, 1905.
78. DELEZENNE et MET. — *C. R. Soc. de Biol.*, LIX, 1905, p. 476, p. 478, p. 523, p. 614.
79. HAMBURGER et HEKMA. — Contribution à la biologie des phagocytes; influence des ions. *Biochem. Zeitsch.*, t. IX, f. 3 et 4, pp. 275-306.
80. MATHEWS. — *Journ. of Physiol.*, t. XIII, 1905.
81. NETTER. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1907, p. 239, p. 376, p. 462.
82. J. ROUX. — La tuberculose ulcéreuse et caséeuse considérée comme déterminée par une défaillance enzymatique, protéolytique et lipolytique des glandes digestives. *Progrès Médical*, 16 déc. 1911.
- Introduction au problème thérapeutique de la tuberculose humaine. Paris, Vigot, 1919.
83. AUBERTIN. — Le foie et la tuberculose. *Thèse Bordeaux*, 1922.
84. LœPER et ESMONET. — La pancréatinisation intensive dans le traitement de la tuberculose. *Le Bull. Méd.*, N° 96, 3 déc. 1910, pp. 1107-1108.
85. Noël FIESSINGER et P. BRODIN. — L'anergie hépatique dans la tuberculose. *Ann. de Méd.*, t. XI, juin 1922, p. 474.
- L'anergie hépatique. *La Médecine*, N° 8, mai 1923, p. 615.
86. SULC. — L'influence des fonctions hépatiques sur l'évolution de l'infection tuberculeuse. *Westniki I Sjez du tuberkulosnihe*, Prague, 1923.
87. BRUNON. — Causes, prophylaxie et traitement de la tuberculose pulmonaire, maladie évitable et curable, Doin, 1924, p. 171.

88. GIRBAL. — L'insuffisance hépatique des tuberculeux pulmonaires. Traitement de la tuberculose pulmonaire par l'opothérapie hépatique. *La Pratique Médicale Française*, N° 12, déc. 1923, p. 535.
89. INGIER et SCHMORL. — *Deut. Arch. Klin. Med.*, N° 104, 1911, p. 125.
90. LUCKSCH. — *Virchow's Arch.*, N° 223, 1917, p. 290.
91. LEMOINE et GÉRARD. — Auto-protection de l'organisme par les lipoides. *Tribune médicale*, 24 avril 1909.
92. CALMETTE, MASSOL et GUÉRIN. — *Acad. des Sc.*, 25 mai 1908.
93. PHISALIX, ISCOVESCO, etc..., cités par CANAKIS, in Contribution à l'étude du traitement de la tuberculose pulmonaire par le Cinnozyl, *Thèse Montpellier*, 1923.
94. CHAUFFARD, LAROCHE et GRIGAUT. — *C. R. Société Biologie*, N° 76, 1914, p. 529.
— La cholestérine à l'état normal et pathologique. *Ann. de Méd.*, 1920, t. II, p. 69.
— *Congrès de Médecine de Bruxelles*, mai 1920. Les lipoides.
95. EL. MAY. — *Société d'études sur la tuberculose*. Février 1914.
96. BARBARY. — La mise en état de défense de l'organisme infecté. *Communication à l'Acad. de Méd.*, 26 sept. 1916.
97. BACMEISTER et HENES. — *Deut. Med. Woch.*, N° 39, 1913, p. 544.
98. VALOIS. — La cholestérinémie chez les tuberculeux. *Thèse Lyon*, 1913.
99. WELTMANN. — *Wien. Klin. Woch.*, N° 26, 1913, p. 874.
100. EISLER et LAUB. — *Wien. Klin. Woch.*, N° 26, 1913, p. 968.
101. LANDAU et Mc NEE. — *Beitr. Path. Anat.*, N° 58, 1914, p. 607.
102. ABELOUS et SOULA. — Cités par Lambling, in *Précis de Biochimie* (Masson, 1921), p. 71.
103. IDRAC. — Contribution à l'étude de la cholestérine dans l'avitaminose C et la tuberculose expérimentale. *Thèse Lyon*, 1925.

104. SERGENT. — Influence de l'âge dans la pathogénie et le déterminisme des formes de la tuberculose pulmonaire. *La Médecine*, N° 8, mai 1924, p. 613.
105. COULAUD. — Corps thyroïde et tuberculose. *Thèse Paris* (Vigot), 1922.
- La cuti-réaction à la tuberculose chez la femme. *La Médecine*, N° 8, mai 1923, p. 627.
- Fonction thyroïdienne et tuberculose. *La Médecine*, mai 1924, p. 631.
106. CORDIER. — Métabolisme basal des tuberculeux incipients. Sa valeur dans le pronostic des poussées évolutives et le dépistage des hyperthyroïdies frustes et aggravantes. *Soc. de Biol. de Lyon*, 19 mars 1923.
- Métabolisme basal du tuberculeux au cours des régimes carencés et hypervitaminés. *Congrès de la Tuberculose*, Strasbourg 1923.
- et CECCALDI. — Les poussées thyroïdiennes au cours de la tuberculose pulmonaire. Leur influence aggravante. Rôle du métabolisme basal dans le pronostic. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 8 juin 1926.
107. Suzanne BERNARD. — Glande thyroïde et tuberculose. *Thèse Paris* (Legrand), 1921.
108. CASSAN, MORIN, etc... Cités par COULAUD, in *La Médecine*, mai 1924, p. 631.
109. BEZANÇON. — *La Médecine*, N° 8, mai 1923, p. 592.
110. WEBB. — *Journ. Lab. and Clin. Med.*, mars 1916.
111. GARIBALDI (A.). — Thyroïde et immunité acquise. *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXIII, 10 janvier 1920, p. 15.
- Insuffisance thyroïdienne expérimentale et immunité. *Thèse Paris*, 1923.
112. DELORE (P.). — Sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye après hémithyroïdectomie. *Soc. de Biol. de Lyon*, 15 mars 1926.
113. DESPEIGNES. — Menstruation et tuberculose. *Thèse Lyon*, 1925.
- CORDIER et DESPEIGNES. — Règle et Tuberculose. XVIII^e Congrès de Médecine, Nancy, 1925.

114. RIST. — *Revue de la tuberculose*, N°4, 1921, p. 245.
115. BERTIER. — *Traité de pathologie médicale. Tuberculose*, t. II, p. 356.
116. SIGNORELLI. — La ventralisation, méthode thérapeutique antituberculeuse. *Paris Médical*, 23 février 1924, p. 176.
117. JACQUELIN. — La vago-sympathicotomie dans ses rapports avec le terrain tuberculeux. *La Médecine*, mai 1924, p. 634.
118. PERRIN et IOVANOVITCH. Cités par JACQUELIN. — *La Médecine*, 1924, p. 637.
119. CORDIER. — Variabilité des épreuves de vagotonie et de sympathicotomie au cours des épisodes fébriles. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 12 déc. 1922.
120. BEZANÇON, I. DE JONG et DE SERBONNES. — Formule hémo-leucocytaire de la tuberculose dans ses rapports avec les poussées évolutives de la maladie. *Assoc. Française pour l'avancement des Sciences*, Lille, août 1909.
121. SIMON et SPILLMANN. — Les éléments figurés du sang dans la tuberculose pulmonaire. *Congrès international de la tuberculose*, 1905, p. 432.
122. BORREL. — Tuberculose pulmonaire expérimentale. *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. VII, 1893, p. 593.
123. MADELAINE. — Phagocytes et bacille tuberculeux. *Thèse*, Paris, 1919.
124. N. FIESSINGER et P.-L. MARIE. — Le rôle de la lipase dans la défense anti-bacillaire. *Revue de la Tuberculose*, N° 3, juin 1910, p. 177.
125. N. FIESSINGER. — L'immunisation anti-tuberculeuse de la mite d'abeille. *Soc. de Biol.*, 1^{er} février 1920, p. 118.
- Les ferments des leucocytes en physiologie, pathologie et thérapeutique générales. Masson, 1923.
126. BOSSAN. — Lipase pulmonaire. Son rôle dans la tuberculose. *Journ. des Prat.*, 1922.
127. CLAUDE, GOUGEROT, FIESSINGER. — Cités par BEZANÇON, in *La Médecine*, mai 1924, p. 590.

128. BEZANÇON. — La Médecine, N° 8, mai 1924, p. 589.
129. WASSERMANN. — Immunität bei Tuberkulose. *Zeitschr. f. Tub.* Bd. XXXV, H. I.
130. AUBERTIN. — Le développement de l'infection bacillaire chez l'homme. Paris, 1924.
131. VALLÉE. — De la genèse des lésions pulmonaires dans la tuberculose. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1905, p. 619.
132. CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Masson, 1920, p. 221.
133. BEZANÇON. — La conception actuelle de la tuberculose pulmonaire. *La Médecine*, N° 8, mai 1923, p. 565.
134. AUCLAIR et RADIGUER. — Rôle des toxines tuberculeuses locales dans le processus tuberculeux. *Bull. Méd.*, 12 et 19 juillet 1905, p. 627 et 639.
135. NOVÉ-JOSSERAND. — Symptômes d'intoxication chez les tuberculeux. *J. de Méd. de Lyon*, N° 10, 5 juin 1920, p. 337.
136. POUFICK, etc... Cités par CETTINGER. — Die Disposition der Lunge zur Erkrankung an Tuberkulose. *Zeitsch. f. Hyg.*, 1908, t. LX, pp. 557, 571.
137. VECCHI. — I tessuti animali come substrati nutritivi per il bacillo tubercolare. *Riforma Medica*, 21 juillet 1906, t. XXII, p. 791.
138. FRUGONI. — De l'aptitude du bacille tuberculeux à cultiver sur des tissus animaux. *La Tuberculosis*, févr. 1910, t. II, pp. 241-251.
139. BASSET. — A propos de la pathogénie de l'anthracose pulmonaire. *C. R. Soc. de Biol.*, 1907 t. LXII, p. 148.
140. KUSS (G.). — Le coefficient de fixation dans les poumons des poussières sèches et des gouttelettes poussiéreuses en suspension dans l'air inspiré. *Acad. de Méd.*, 11 avril 1922.
141. RONZANI. — Des variations du pouvoir bactéricide des poumons. *Arch. für Hyg.*, 1907, t. LXIII, pp. 339-390.
142. GUIEYSSE-PELLISSIER. — Recherches sur quelques réactions expérimentales du poumon. *Ann. de Méd.*, 1922, t. XI, p. 495.

- Recherches expérimentales sur le poumon. *Arch. Anat. Mi.*, 1923, t. XIX, pp. 159-210.
143. JAULMES. — La cellule pulmonaire. Son histophysiologie normale et pathologique. *Thèse Lyon*, 1924.
144. NOVY et SOULE. — Microbic Respiration. *J. of Infect. Diseases*, 1925, t. XXXVI, pp. 168-232.
145. TIFFENEAU et MARIE. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1912, t. LXXII, p. 48.
146. FROUIN. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1913, t. LXXIV, p. 1184.
147. WHERRY et ERVIN. — *Journ. Infect. Dis.*, 1918, t. XXII, p. 194.
148. CORPER, GAUSS et RENSCH. — Etude de l'influence du CO₂ sur la résistance à la tuberculose; l'effet du CO₂ sur le b. tuberculeux. *Amer. Review Tuberc.*, 1921, t. V, pp. 562-587.
149. ROCKWELL. — L'influence de CO₂ sur le développement des bactéries. *J. of Infect. Dis.*, 1923, t. XXXII, p. 98.
150. SZABOKY. — Contribution à l'étude des propriétés de culture des b. tuberculeux. *Centralbl. f. Bakter.*, 6 avril 1907, t. XLIII, pp. 651-660.
151. H. ROGER et BINET. — La fonction lypolytique du poumon. *Acad. de Méd.*, 4 oct. 1921.
- Le métabolisme des graisses; lipopexie et lipodiérèse pulmonaires. *Presse Méd.*, 1^{er} août 1922.
- Nouvelles recherches sur la lipopexie et la lipodiérèse pulmonaires. *Soc. de Biol.*, 3 juin 1922.
- Lipodiérèse pulmonaire. *Soc. de Biol.*, 29 avril 1923.
152. BUSQUET et VISCHNIAC. — Le poumon, organe de fixation élective de l'huile injectée dans le sang. *Soc. de Biol.*, 14 mai 1921, p. 852.
153. MAYER et MOREL. — Dédoublément des éthers par la muqueuse pulmonaire. Lipase pulmonaire. *Bull. de la Soc. de Chimie Biol.*, 26 juin 1919.
154. ROGER (H.). — Questions actuelles de biologie médicale. Les fonctions internes du poumon. Masson, Paris, 1924.

- Quelques considérations sur la physiologie du poumon. *Journ. de Méd. et de Chir. Prat.*, 10 janvier 1925, Art. 27.976.
155. LONG. — *Chemistry of Tuberculosis*, by Wells, de Witt and Long (Williams and Wilkins, Baltimore, 1923).
156. CAMUS et PAGNIEZ. — Recherches sur les acides gras. Lésions expérimentales. *Soc. de Biol.*, 4 nov. 1905. p. 386.
- Lésions pulmonaires consécutives à l'introduction d'acides gras par la voie vasculaire. *Soc. de Biol.*, 9 nov. 1907, p. 437.
- Recherches sur le rôle des acides gras du bacille tuberculeux. *VI^e Congrès Intern. de Tub.*, Washington, 1908, t. I, p. 282.
157. ROGER (H.), BINET et VERNE. — Le processus histologique de la lipodièrese pulmonaire. *Soc. de Biol.*, 5 mai 1923, p. 1.140.
158. BOSSAN. — *Soc. de Thérapeutique*, 15 janvier 1925.
159. BOSSAN et BORIN. — Etude de la lipodièrese chez les tuberculeux pulmonaires. *Bull. de la Soc. de Chimie Biol.*, février 1924, t. VII, p. 181.
160. GALLAVARDIN. — *La tension artérielle en clinique*. 2^e édition. pp. 607-608.
161. GALLAVARDIN. — Maladie de Roger, avec cyanose par communication interventriculaire et phtisie fibreuse. *Lyon Médical*, n° 19, 12 mai 1912, p. 1.005.
162. DESTOT. — La tuberculose au début et la radiographie orthogonale. *Bull. Méd.*, 1903, p. 96.
163. TUTSCH. — Sur les modes naturels de guérison de la tuberculose. *Wien. Klin. Woch.*, 12 mai 1910.
164. DE BATZ. — Existe-t-il une localisation préférentielle de la tuberculose pulmonaire à l'un des sommets? *Congrès Intern. de la Tuberculose*, 1905, t. I, p. 582.
165. DUMAREST et GALLAVARDIN. — Note sur le traitement de la tuberculose pulmonaire, par la cure de repos en position déclive. *Rev. de la Tuberculose*, 1920, p. 468.

166. COLOMBAN. — L'évolution de la tuberculose pulmonaire chronique dans ses rapports avec la circulation générale et locale. Masson, Paris, 1924.
167. SIGNORELLI. — La ventralisation. Méthode thérapeutique antituberculeuse. *Paris Médical*, 23 février 1924, p. 176.
168. SCHAW. — A contribution to predisposing factors in pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. of Tuberc.*, sept. 1919, t. III, p. 410.
169. HASSLER. — Le fonctionnement respiratoire et la robustesse de l'individu normal et du tuberculeux. *Thèse de Lyon*, 1922.
170. CORDIER. — Prophylaxie et traitement des séquelles des pleurésies tuberculeuse. *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 mars 1920.
- Eléments de pronostic dans la tuberculose pulmonaire, tirés de quelques mensurations et coefficients. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 7 mars, 1922.
- CORDIER, DELORE et HASSLER. — Note sur quelques éléments de mensuration statique et fonctionnelle du thorax, chez les sujets sains et chez les tuberculeux. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 21 février 1922.
- CORDIER, DELORE et HASSLER. — Note sur quelques coefficients permettant d'évaluer le fonctionnement respiratoire et la robustesse de l'individu sain et du tuberculeux. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 21 février 1922.
171. HUTCHINSON (W.). — La forme du thorax dans la tuberculose ; sa signification. *British. Med. Journ.*, 28 oct. 1899, p. 1.176.
172. JOFFRES et MAUREL. — Du thorax des tuberculeux et des pré-tuberculeux. *Congrès Intern. de la Tuberculose*, 5^e Session, 1905, I, p. 569.
173. HART. — Die Disposition des Lungenspitzen sur Tuberkulosen Phtisie. *VI^e Intern. Congress on Tuberculosis*. Washington, 1908, Vol. I, p. 117.
174. VALTIS (Jean-S.). — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, sept. 1922.
175. BERTIER. — *Traité de Pathologie Médicale*. Tuberculose, t. II, p. 259.

176. ROBIN. — L'orientation du traitement de la tuberculose pulmonaire. *Bull. Mensuel de la Soc. d'Etudes Scientifiques sur la Tuberculose*, n° 1, 1910, p. 12.
177. SERGENT. — *La Médecine*, n° 8, mai 1924, p. 610.
-

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

L'équilibre acide-base du sang

1. CLAUDE (H.) ET ZAKY. — Recherches sur les modifications du sang dans la tuberculose et particulièrement dans la tuberculose expérimentale. *Rev. de la Tub.*, t. IX, 1902, p. 117-141.
2. DROUET ET PLET. — Rôle physiologique de l'acidité sanguine. *Progrès Médical*, 1918, p. 399.
3. DERIGNAC, etc..., cité in *Thèse de Kerveguen*. — Le terrain tuberculeux et sa transformation. Paris, 1902.
4. CANTER. — Tuberculose pulmonaire ; acidose sanguine. *Revue de Médecine*, 1904, t. XXIV, p. 277-317.
5. GAUTRELET. — Le terrain tuberculeux ; ses différents types. *Revue des Maladies de la Nutrition*, août 1904.
6. BOUREAU. — *IV^e Congrès pour l'Etude de la Tuberculose*, 1898.

7. JOULIÉ. — L'acidité urinaire. *Conférence faite à l'Institut Pasteur*, le 19 mars 1901.
8. BARDET. — Neurasthénie vraie et phénomènes neurasthéniques de cause dyspeptique. Formulaire de l'acide phosphorique. *Soc. de Thérap.*, 12 déc. 1900.
9. LE COAT DE KERVEGUEN. — Le terrain tuberculeux et sa transformation. *Thèse de Paris*, 1902.
10. MARTINET. — *Les médicaments usuels*. 3^e édition, p. 20.
11. BURMIN. — L'alcalinité du sang dans quelques états pathologiques. *Zeitsch. für Klin. Med.* 1900, t. XXXIX, p. 365-373.
12. VON RIGLER ET VAN DEN BUHLE, cités par PIÉRY. — In « *La Tuberculose pulmonaire* », p. 180.
13. LEMATTE. — L'hyperacidité et la déminéralisation du sol tuberculeux. *Soc. de Méd. de Paris*, 10 nov. 1911.
14. ROUX (J.). — Introduction à l'étude thérapeutique de la tuberculose humaine, 1925.
15. GRIZEZ. — Contribution à l'étude de l'acidose dans la tuberculose pulmonaire. Paris. *Th. Méd.*, 1925.
16. MONCEAUX. — Le métabolisme protéique dans la tuberculose pulmonaire. Paris, 1924.
17. DELORE (P.). — Acidose rénale et acidose diabétique. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 nov. 1924.
18. BIGWOOD. — L'équilibre acide-base du sang. *Ann. de Méd.*, t. XVII, n° 2, février 1925, p. 101.
19. VAN SLYKE ET CULLEN. — *Journal of Biol. Chem.*, 1917, 30, p. 289.
VAN SLYKE. — *Ibid.*, p. 347.
20. HALDANE. — *Journ. of Physiol.*, 1921, 55, p. 265.
21. VAN SLYKE. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1921, 48, p. 153.
22. HENDERSON. — *Ergeb. d. Physiol.* 1909, 8, p. 254.
23. DAUTREBANDE. — Rapport sur l'acidose. XVIII^e Congrès Français de Médecine, Nancy, 1925.
24. CLARK. — *The determination of Hydrogen Ions*. Baltimore, 1922.
25. MICHAELIS. — *Manuel de techniques de physico-chimie*. Traduction H. Chabanier et Lobo-Onell. Paris, Masson, 1293.

26. VINCENT (M.). — La concentration en ions hydrogène et sa mesure par la méthode électrométrique. *Thèse de Paris*, 1924.
27. HALDANE. — *Methods of Air Analysis*. Londres, 1918.
28. HALDANE. — A new apparatus for accurate blood gas analysis. *Journ. of Path. and Bact.*, vol. XXIII, 1920, p. 443.
29. BIGWOOD. — Les limites de la concentration en ions hydrogène du sang normal. *Bull. de la Soc. de Chim. Biol.*, n° 7, juillet 1925, p. 868.
30. VAN SLYKE ET STADIE. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1921, 49, p. 289.
DURUPT. — *Microméthodes*. Poinat, 1925.
VINCENT. — *Ann. des Lab. Clin.*, n° 2, 1925, p. 57.
31. VAN SLYKE. — *Proceedings of the Nat. Acad. of Sciences*, 1921, vol. 7, p. 229.
VAN SLYKE ET NEILL (J.-M.). — *Journ. of Biol. Chem.*, 1924, vol. 61, p. 523.
32. CHRISTIANSEN, DOUGLAS ET HALDANE. — *Journ. of Physiol.*, 1914, 48, p. 246.
33. DELORE (P.). — La réserve alcaline. *La Médecine*, n° 12, 1925, p. 952.
34. KROGH (A. et M.). — *Skand. Arch. Physiol.*, 1910, 23, p. 179.
35. HALDANE ET PRIESTLEY. — *Journ. of Physiol.*, 1905, 32, p. 225.
36. MEAKINS ET DAVIES. — *Respiratory Function in Disease*. London, 1925.
37. PAUL BERT. — La pression barométrique. Paris, 1878.
38. MEAKINS ET DAVIES. — *Heart*, 1922, 9, p. 191.
39. DOUGLAS ET HALDANE. — *Journ. of Physiol.*, 1922.
40. LOEWY, KRAUS ET CHVOSTEK, cités par HACHEN. — In *Arch. of Int. Med.*, 1922, vol. 29.
41. POTTENGER. — *Clinical Tuberculosis*, 1917, vol. 1, p. 456.
42. WHITNEY. — *Arch. Int. Med.*, 1917, 20, p. 931.
43. HACHEN. — The Alkali Reserve in Pulmonary Tuberculosis. *Arch. of Int. Med.*, n° 5, mai 1922, vol. 29.

44. DAUTREBANDE ET DAVIES. — La courbe de dissociation de l'acide carbonique dans la tuberculose pulmonaire. *C. R. de la Soc. de Biol.* (Soc. belge). Séance du 24 février 1923, t. 88, p. 647.
45. DAUTREBANDE. — La physiologie pathologique de la respiration dans la tuberculose pulmonaire. *Scalpel*, n° 9, 2 mars 1923.
46. SWEANY. — The Alkali Reserve in Tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.*, n° 7, 1923, p. 193.
47. DELORE (P.). — De l'alcalinité et de l'acidité des milieux biologiques. *Journ. de Méd. de Lyon*, n° 106, 5 juin 1924, p. 345.
48. CORDIER (V.) ET DELORE (P.). — Recherches sur l'équilibre acide-base des tuberculeux pulmonaires. *XVIII^e Congrès Français de Médecine*, Nancy, 16-19 juillet 1925.
49. HAWKINS. — L'équilibre acide-base du sang des cobayes, lapins et rats normaux. *Journ. of Biol. Chem.*, n° 1, vol. 61, août 1924, p. 147.
50. DAUTREBANDE. — Les variations de l'équilibre acide-base dans la tuberculose pulmonaire. *Soc. Belge de Biol.*, 10 oct. 1925 ; in *C. R.*, n° 30, 1925, p. 1.028.
51. ARLOING (F.), CLUZET ET KOFMANN. — Variations de l'alcalinité du sang chez les cobayes tuberculeux. *Soc. de Biol. de Lyon*, 15 déc. 1924.
52. HENDERSON (Y.) ET HAGGARD. — *Journ. of Biol. Chem.*, 23, 1918, p. 333.
53. VLES. — *Arch. de Physique Biologique*, IV, n° 1, nov. 1924.
54. BLUM, DELAVILLE ET VAN CAULAERT. — Sur la pathogénie du rachitisme. *Presse Médicale*, n° 48, 17 juin 1925, p. 801.
55. ROBIN. — *Traitement de la Tuberculose*.
56. RONA ET TAKAHASHI. — *Biochem. Zeitschr.*, vol. 49, 1913, p. 370.
57. HAMBURGER. — *Biochem. Zeitschr.*, vol. 88, 1918, p. 97 ; vol. 95, 1919, p. 101 ; vol. 129, 1922, p. 153.
58. BRINKMANN ET VAN DAM. — *Köninklyke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam* (texte en anglais), n° 7, 1919, vol. 22.

59. WEIL (M.-P.). — Calcium et tuberculose. Section d'études scientif. de l'Œuvre de la Tuberculose, 14 juin 1924.
60. BIGWOOD. — La concentration en ions calcium du plasma sanguin. *Bull. de la Soc. de Chimie Biol.*, n° 2, t. VI, février 1924, p. 118.
61. BIGWOOD. — Contribution à l'étude de la concentration en ions calcium du plasma sanguin. *Soc. Belge de Biol.*, 13 oct. 1923 ; in *C. R.*, p. 842.
62. BARCROFT. — The respiratory function of the blood. Londres, 1914.

CHAPITRE II

Réaction de quelques sécrétions

1. JOULIE. — L'acidité urinaire et l'urologie pratique. *Bull. de Thérap.*, 1900, p. 210.
2. GAUTRELET. — Le terrain tuberculeux. *Revue des Maladies de la nutrition*, août 1904.
3. CAUTRU. — Pronostic et traitement de la tuberculose pulmonaire, basés sur l'analyse du suc gastrique et l'examen de l'acidité urinaire. *Journ. des Prat.*, n° 36, 8 sept. 1900.
— Sur l'importance de l'hypoacidité urinaire et son traitement par l'acide phosphorique. *Soc. de Thérap.*, 28 déc. 1900.
4. CHATELAIN. — L'acidité urinaire chez les tuberculeux. *Thèse de Nancy*, 1911.

5. CANTER. — Tuberculose pulmonaire. *Rev. de Méd.*, avril 1904.
6. LABBÉ ET VITRY. — Acidité urinaire chez les tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 6 déc. 1913, t. LXXV, p. 530, et *Presse Médicale*, 10 juin 1914.
7. MALMÉJAC. — L'uro-réaction ; diagnostic précoce de la tuberculose. *Presse Médicale*, 1909, p. 665.
8. SUZANNE. — Persistance de l'acidité urinaire particulièrement chez les tuberculeux. *Thèse de Toulouse*, 1910.
9. EFIMOV. — Deux réactions chimiques dans le diagnostic de la tuberculose. *Vratschebnaïa Gazeta*, 17^e année, n° 51, 19 déc. 1910, p. 1.062-1.063.
10. ARLOING, DUMAREST ET MAIGNON. — De l'élimination urinaire des tuberculeux. *Rev. de la Tub.*, 1905, p. 390.
11. IMBERT. — *Thèse de Lyon*, 1909-1910.
12. ROUMIANTZEFF (Mlle). — Recherches sur la réaction de l'urine au cours de la tuberculose pulmonaire. *Thèse de Lyon*, 1925.
13. HASSELBACH ET LUNDGAARD. — *Biochem. Zeitschr.*, 1912, vol. 38, p. 77.
14. DAVIES, HALDANE ET KENNAWAY. — *Journ. of Physiol.*, 1920, vol. 54, p. 32.
15. HAGGARD ET HENDERSON. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1919, vol. 39, p. 163 ; et 1920, vol. 42, p. 237.
16. HALDANE, KELLAS ET KENNAWAY. — *Journ. of Physiol.*, 1919, vol. 53, p. 181.
17. TARTAKOVSKI. — Etude de l'acidité urinaire chez les tuberculeux. *Thèse de Paris*, 1912.
18. MC CLENDON. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1918, vol. 70, p. 977.
19. KOPETSKY, cité par WELLS. — In *Chemistry of tuberculosis*, par Wells, de Witt et Long (Baltimore, 1923), p. 232.
20. LEVINSON. — *Journ. Infect. Dis.*, 1917, vol. 21, p. 556.
21. CHANTEMESSE ET COURCOUX. — Les pleurésies tuberculeuses (Doin, 1913), p. 65.
22. OPIE, cité par WELLS. — In *Chemistry of Tuberculosis*, p. 210.

23. ZAGOUMENNY. — Alcalinité des exsudats et transsudats. *Obozr.*, 1907, t. 67, p. 81.
24. PATEIN. — *Virchow's Arch.*, 1909, vol. 198, p. 189.
— *Journ. Pharm. Chim.*, 1915, vol. 11, p. 265.
25. BARJON ET CADE. — Epanchement chyleux. *Bull. Méd.*, 1901, p. 617.
26. WELLS. — *Chemistry of Tuberculosis*, p. 226 et p. 242.
27. DE BACKER, cité par MARFAN. — In *Traité de Médecine Charcot, Bouchard, Brissaud*, 1901, t. VII, p. 213.
28. MAGGIORANO, cité par WELLS. — In *Chemistry of Tuberculosis*, p. 243.
29. BEZANÇON ET CHEVALLEY. — Associations microbiennes dans l'infection tuberculeuse pulmonaire. V^e Congrès Nation. de la Tub., juin 1923; in *Rev. de la Tub.*, 1923, p. 247.
30. SCHADE, NEUKIRCH ET HALPERT. — *Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med.*, 1921, XXIV.

CHAPITRE III

Le facteur acide-base et la biologie du bacille tuberculeux

1. *Medical Research Committee. Reports of the special Committee upon Pathological Methods. V. The Reaction of Media. Spec. Rep. Scr.*, n° 35, 1919.
2. CLARK. — *The Determination of Hydrogen Ions*. Baltimore, 1922.

3. PONSELLE. — Détermination de la réaction des milieux de culture par la mesure de la concentration en ions H. *Bull. de l'Inst. Pasteur*, n° 18, t. XVII, 30 sept. 1920, p. 601.
4. AVERY ET CULLEN. — Hydrogen Ions concentration of cultures of pneumococci of the different types in carbohydrate media. *Journ. of Exper. Med.*, t. XXX, f. 4, oct. 1919, p. 359-379.
5. DERNBY. — La concentration optima en ions hydrogène favorisant le développement de certains micro-organismes. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1921, p. 277.
6. DAVID ET DERNBY. — Etude sur la production de la toxine diphtérique. *Réunion Biol. Suéd.*, in *C. R. Soc. Biol.*, 1921, t. LXXXV, p. 1.177.
7. SCHOENHOLZ ET MEYER. — The optimum hydrogen-ion concentration for the growth of *B. typhosus* and *B. paratyphosus* A and B. *Journ. of Inf. Dis.*, t. XXVIII, mai-juin 1921, p. 384.
8. SIERAKOWSKI ET MILYKOWSKA. — Sur l'action bactéricide des concentrations en ions H pour les différentes espèces microbiennes. *Soc. Polon. de Biol.*, 24 avril-15 mai 1924, in *C. R. Soc. Biol.*, t. XCI, 1924, p. 714.
9. SIERAKOWSKI. — Variations et nature des concentrations en ions H, dans les cultures bactériennes. *Soc. Polon. de Biol.*, avril 1922, in *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, 1923, p. 1.371.
- SIERAKOWSKI ET ZAJDEL. — Sur le rôle du CO² dans les cultures bactériennes. *Soc. Polon. de Biol.*, 17 janvier 1924, in *C. R. Soc. Biol.*, t. XC, 1924, p. 1.108.
10. CLUZET, ROCHAIX ET KOFMANN. — Variations de la concentration en ions H dans une culture microbienne. *Soc. Biol., Lyon*, 19 nov. 1923, in *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, 1923, p. 1.039.
- Concentration limite en ions H compatible avec le développement des cultures microbiennes. *Ibid.*, p. 1.040.

- Concentrations optima et concentrations limites en ions hydrogène des cultures microbiennes. Variations produites par les microbes vers les concentrations optima. *C. R. Acad. des Sc.*, 12 mai 1924, p. 1.638.
11. SMITH. — Courbe d'acidité des types humain et bovin des bacilles tuberculeux en bouillon glyciné. *Journ. of Med. Research*, t. XXIII, f. 2, oct. 1910, p. 185-204.
12. BANG. — Recherches comparatives sur l'influence exercée par les bacilles de la tuberculose sur la réaction des cultures en bouillon. *Centralb. f. Bacter.*, t. XLIII, 22 déc. 1906.
13. GRUND. — The reaction curve in glycerine broth as an aid in differentiating the bovine from human type of tubercle bacillus. *The Journ. of Med. Research*, t. XXV, N° 2, déc. 1911.
14. WANKEL. — *Deut. Med. Woch.*, 1913, 39, II, 2461.
15. FROTHINGHAM. — Bromcresol purple and litmus as indicators for the classification of tubercle bacilli. *The Journ. of Med. Research*, vol. XXXIX, N° 2, nov. 1918, p. 153.
16. DERNBY et NASLUND. — Etudes biochimiques sur le bacille tuberculeux. *Biochem. Zeitschr.*, t. CXXXII, 1922, p. 393.
17. LONG. — A study in fundamentals of the nutrition of the tubercle bacillus... *Amer. Rev. of Tuberc.*, t. III, avril 1919, p. 86.
18. KENDALL, DAY et WALKER. — *Journ. Infec. Diseases*, 1920, 26, 45 et 47.
19. LONG. — *Amer. Rev. of Tuberc.*, 1921, 5, 705.
20. FROUIN et GUILLAUME. — Absence d'acides gras libres dans le b. tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 30 juin 1923, p. 319.
21. GRIFFITH. — *Royal Commission on Tuberculosis* (Second Interim Report), 1907, 3, 55.
22. LONG. — In *The Chemistry of Tuberculosis*, by Wells, de Witt, Long (Baltimore, 1923).

23. LOBSTEIN. — Recherches biochimiques sur le b. tuberculeux. *Thèse de Strasbourg*, 1922.
24. P. COURMONT, A. MOREL et BAY. — Sur la réaction et la teneur en azote ammoniacal et aminé des cultures en bouillon peptoné glyciné du bacille tuberculeux humain homogène A. *Soc. de Biol. de Lyon*, 16 nov. 1925.
25. P. COURMONT, A. MOREL et BAY. — Sur les modifications de la réaction et de l'azote ammoniacal dans les cultures homogènes du bacille tuberculeux humain A en milieu défini à base d'ammoniaque. *Soc. de Biol. de Lyon*, 15 mars 1926.
26. FROUIN. — Culture du bacille tuberculeux sur des milieux renfermant 4, 6 ou 8 grammes de soude par litre. *C. R. Soc. de Biol.*, 31 mai 1913, p. 1184.
27. PORTER. — The sensitiveness of tubercle and other acid fast bacilli to acids. *Journ. of Hyg.*, t. XVI, juillet 1917, p. 66.
28. BORREL, DE COULON, BOEZ et QUIMAUD. — Milieu synthétique pour la culture du b. tuberculeux. Réunion biologique de Strasbourg, 10 février 1922, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. I, 1922, p. 389.
29. Armand DELILLE, MAYER, SCHAEFFER et TERROINE. — Le bacille tuberculeux. Culture en milieu chimiquement défini. Nutrition azotée. *Journ. de Physiol. et de Pathol. Gén.*, t. XV, N° 4, 1913, p. 797-811.
30. RÉNON. — Le problème de la chimiothérapie de la tuberculose. *Journ. des Prat.*, n° 28, 10 juillet 1915, p. 433.
31. BEZANÇON, PHILIBERT et BOUDIN. — *Bull. Soc. Etudes Scientif. sur la Tuberculose*, N° 1, 1913, p. 1.
32. WHERRY et ERVIN. — *Journ. of Inf. Dis.*, N° 22, 1918, pp. 194-197.
33. NOVY et SOULE. — Microbic respiration. Respiration of the tubercle bacillus. *Journ. of Inf. Dis.*, N° 36, 1925, pp. 168-232.

34. FICKER. — Développement du b. tuberculeux sur les milieux de culture acides, contenant de la substance cérébrale. *Centralbl. f. Bakter.*, t. XXVII, pp. 504, 511 et 591-597.
35. LOCKEMANN. — Contribution à la biologie du b. tuberculeux. *Deutsch. Mediz. Woch.*, t. XLV, p. 510, 8 mai 1919.
- Recherches sur les variations du développement du b. tuberculeux suivant l'introduction dans le milieu de culture de différentes substances chimiques. *Mémoires de la fondation R. Koch*. Vol. II, fasc. 3, 1921, Leipzig.
36. BEZANÇON et PHILIBERT. — Structure du b. de Koch ; sa place dans la classification microbiologique. *Soc. de Pathol. comparée*, 13 déc. 1921.
- Le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose ; structure des colonies tuberculeuses. *Presse Méd.*, n° 3, 9 janv. 1926, p. 33.
37. BEZANÇON. — La conception actuelle de la tuberculose pulmonaire. *La Médecine*, N° 8, mai 1923, p. 565.
38. FROUIN. — Sur la nutrition hydro-carbonée du b. tuberculeux. *Bull. de la Soc. de Chimie Biol.*, t. VI, mai 1924, n° 5.
39. DIEULAFOY, CHANTEMESSE et WIDAL. — Une pseudo-tuberculose mycosique. Congrès de Berlin, 1889.
40. RENON. — Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudo-tuberculose aspergillaire. *Thèse Paris*, 1893.
- Communications à la *Soc. de Biol.*, 1894 à 1896.
41. MARFAN. — In *Traité de Méd. de Charcot*, Bouchard, Brissaud, 1901, T. VII, p. 235.
42. ARTAULT. — Flore et faune des cavernes pulmonaires. *Arch. de Parasitol.*, 1898, p. 217.
43. COLLET. — *Précis des maladies de l'appareil respiratoire*, 1914, p. 1064.
44. MACAIGNE et NICAUD. — L'aspergillose pulmonaire primitive. *Presse Méd.*, n° 26, 31 mars 1926, p. 401.
45. RENON. — Tuberculose pulmonaire et diabète sucré. *Arch. Gén. de Méd.*, 1903, p. 528.

46. BEZANÇON et CHEVALLEY. — Associations microbiennes dans l'infection tuberculeuse pulmonaire. V^e Congrès Nat. de la Tub., Strasbourg, 1923, in *Rev. de la Tub.*, 1923, p. 247.
47. DOSTAL. — Sur la place à donner au b. tuberculeux parmi les microorganismes. *Wiener Mediz. Woch.*, n° 36, 3 sept. 1910, p. 2098.
48. SARTORY et BAILLY. — Les mycoses pulmonaires et leurs parasites, 1923, p. 307.
49. ROGER. — Modifications du sérum chez les animaux vaccinés contre l'oïdium albicans. *Soc. de Biol.*, 4 juillet 1896.

CHAPITRE IV

L'influence du facteur acide-base sur le développement des lésions tuberculeuses

1. BEZANÇON et PHILIBERT. — Nature de l'acido-résistance du b. tuberculeux. *Soc. d'ét. scient. sur la tuberculose*, 11 juillet, 14 nov., 12 déc. 1907.
2. LOBSTEIN. — Recherches biochimiques sur le b. tuberculeux. *Thèse de Strasbourg*, 1922.
3. N. FIESSINGER et P.-L. MARIE. — Le rôle de la lipase dans la défense antibacillaire. *Rev. de la Tuberculose*, n° 3, juin 1910, p. 177.

4. P. COURMONT. — Contribution à la question du saprophytisme du b. de Koch par l'étude de ses cultures homogènes. IV^e Conférence de l'Union intern. de la Tuberculose. Lausanne, août 1924.
5. S. ARLOING et P. COURMONT. — De l'obtention des cultures du b. de Koch les plus propices à l'étude de l'agglutination. *C. R. Acad. des Sciences*, 8 août 1898, p. 312, et 19 sept. 1898, p. 425.
— Nouvelles cultures homogènes du b. de Koch. *Congrès de la Tuberculose*, Washington, 1908, C. R., vol. I, p. 62.
6. ARIMA, AOYAMA, OHNAWA. — Sur un nouveau remède spécifique, préventif et curatif contre la tuberculose. *Zeitschr. f. Tuberkulose*, t. XLI, 1924, p. 165-172; t. XLII, 1925, p. 275-292; t. XLIII, 1925, p. 112.
7. CAMUS et PAGNIEZ. — Effets des injections d'acides gras dans le péritoine. *Soc. de Biol.*, 31 octobre 1908.
8. FROUIN et GUILLAUME. — Absence d'acides gras libres dans le bacille tuberculeux. *Soc. de Biol.*, 30 juin 1923.
9. WELLS. — In *Chemistry of Tuberculosis*, by Wells, de Witt et Long (Baltimore, 1923), p. 37-124.
10. BABÈS. — L'hyalin, la graisse et les substances rapprochés des graisses dans le poumon tuberculeux. Réunion biologique de Bucarest, 16 mai 1912, in *C. R. de la Soc. de Biol.*, LXXII, p. 891.
11. JOBLING et PETERSEN. — Substances inhibant les ferments dans le bacille tuberculeux. *Journ. of Exp. Med.*, T. 19, 1914, p. 251.
— Etude des ferments et des substances inhibiteurs dans la substance caséuse tuberculeuse. *Ibidem*, p. 383.
12. FERNBACH et RULLIER. — Application de la réaction de Sorensen à l'étude de la toxicité de la tuberculine. *C. R. Acad. des Sciences*, 2 janvier 1924, p. 251.
13. SCHMOLL. — *Deutsch. Arch. für Klinik. Med.*, 1904, p. 163.
14. CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux, p. 100, 356; Masson, 1920.

15. OPIE et BARKER. — Enzymes of tuberculous tissue.
Journ. of Exp. Med., 1908, t. 10, p. 645.
— Enzymes of tuberculous exsudates. *Ibidem*,
1909, t. 11, p. 686.
- OPIE. — Le rôle des enzymes dans les lésions tuberculeuses. VI^e Congrès intern. de la Tub., Washington, 1908, Vol. 1, p. 255.
16. WIENER. — *Centrablatt. für Physiol.*, 1905-1906, T. 19, p. 349.
17. BIONDI. — *Virchow's Arch.*, 1896, p. 373.
18. HÉDIN et ROWLAND. — *Zeit. für Physiol. Chem.*, 1901, 32, p. 341.
19. NOBÉCOURT. — Sur le mécanisme de l'action parasitaire du « *Penicilium glaucum* » et du « *Mucor stolonifer* ». *C. R. Acad. des Sciences*, T. CLXXIV, p. 1720, juin 1922.
20. LORD. — The relation of proteolytic enzymes in the pneumonic lung to hydrogen ion concentration. *Journ. of Exp. Med.*, T. XXX, F. 4, octobre 1919, pp. 379-388.
21. HAMBURGER et HEKMA. — Etudes quantitatives sur la phagocytose. Contribution à la biologie des phagocytes. Influence des ions. *Biochem. Zeit.*, T. IX, f. 3 et 4, p. 275-306.
HAMBURGER. — *Physikalisch. Chemische Untersuchungen über Phagozyten*. Bergmann, Wiesbaden, 1912.
22. SCHWYTZER. — Cité par Evans. *Journ. of Immunology*, T. VII, 1922, p. 271.
23. SAWTCHENKO. — Sur l'importance de la réaction du milieu pour la phagocytose. *Arch. Sc. Biol.*, T. XVII, 1912, p. 128-138.
24. EVANS (A.). — The toxicity of acids for leucocytes, as indicated by the tropin reaction. *Journ. of Immunology*, T. VII, 1922, p. 271.
25. NOGUCHI, EGGERS, ARKIN. — Cités par Evans. *Journ. of Immunology*, T. VII, 1922, p. 271.
26. FRIESSINGER (N.). — Les ferments des leucocytes en physiologie, pathologie et thérapeutique générale. Masson, 1923.

27. FIESSINGER (N.) et MARIE (P.-L.). — Les ferments digestifs des leucocytes. Maloine, 1910.
- Le rôle de la lipase dans la défense antibacillaire. *Rev. de la Tub.*, N° 3, juin 1910, p. 177.
28. LANDOUZY. — Cité par Gallavardin, in *Précis des maladies du cœur et de l'aorte*, 1908, p. 386.
29. ERTZBISCHOFF. — In *Encyclopédie française d'urologie* de Pousson et Desnos. Art. « Tuberculose de la vessie », T. IV, p. 405.
30. ARLOING (F.). — Des ulcérations tuberculeuses de l'estomac. *Thèse* Lyon, 1902-1903.
31. CADE et P. RAVAUULT. — Des rapports de l'ulcus gastro-duodénal avec la tuberculose. *Arch. des maladies de l'appareil digestif*, 1924, p. 586.
32. LABBÉ (M.). — Diabète et Tuberculose. *Gaz. des Hôp.*, N° 86, 1908, p. 1023.
33. LE GOFF. — Cité par Bertier, in *Traité de Pathologie médicale*, T. XVIII, « Tuberculose », p. 258.
34. BLUM et SCHWAB. — Le traitement du diabète sucré par l'insuline. *Presse Médicale*, N° 58, 21 juillet 1923, p. 637.
35. LABBÉ (M.), BITH et BOULIN. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 décembre 1923.
36. CHEINISSE. — La tuberculose pulmonaire est-elle une contre-indication à l'emploi de l'insuline ? *Presse Médicale*, N° 12, 9 février 1924, p. 126.
37. RÉNON. — Tuberculose pulmonaire et diabète sucré. *Arch. gén. de Méd.*, 1903, p. 528.
- Le problème de la chimiothérapie de la tuberculose. *Journ. des Prat.*, N° 28, 10 juillet 1915, p. 435.
38. VLÈS. — *Arch. de Phys. biol.*, 1922, p. 315.
- *C. R. Acad. des Sc.*, 1923, T. 176, p. 133, et 1924, T. 179, p. 82 et 349.
- VLÈS, ACHARD, PRIKELMAIER. — *Bull. Inst. Océanogr., Monaco*, n° 437, 1923.
- VLÈS, REISS et VELLINGER. — Travaux sur le pH cellulaire, *Arch. de Phys. biol.*, T. IV, N° 1, nov. 1924.
- REISS. — Mode d'élimination d'indicateurs par la souris. *C. R. de la Soc. de Biol. de Strasbourg*, T. XCI, 12 déc. 1924, p. 1433.

- Quelques données sur le pH intérieur apparent du protoplasma et du noyau. *Arch. Phys. biol.*, IV, p. 35-42.
39. VERDEIL. — Cité par Garnier in *Arch. de Physiologie*, T. II, 1886, p. 300.
40. GARNIER (L.). — Rôle physiologique du tissu pulmonaire dans l'exhalation de l'acide carbonique. *Arch. de Physiologie*, T. II, 1886, p. 300.
41. HUGOUNENQ. — *Précis de chimie physiologique et pathologique*, p. 335.
42. DELORE (P.). — Recherches sur la réaction ionique du tissu pulmonaire. *Bull. d'histologie appliquée*, T. II, N° 7. juillet-août 1925,
43. PEYTON ROUSS. — The relative reaction of living mammalian tissues. *Science*, vol. LX, N° 1555, 17 oct. 1924, p. 363.
- The relative reaction within living mammalian tissues. *The Journ. of. exper. Med.*, N° 3, 1925, p. 379-399; N° 4, p. 451; N° 6, p. 739.
44. REISS. — Le pH intérieur cellulaire. *Thèse Strasbourg*, 1926.

CHAPITRE V

Considérations thérapeutiques

1. LEMOINE et GÉRARD. — *Formulaire*, 1913, p. 374.
2. ARNOZAN. — *Précis de thérapeutique*, t. I, chap. Alcalins, p. 200 et suivantes.
3. ARNOZAN et LAMARQUE. — *Précis d'hydrologie médicale*, 1913, p. 295.

4. BARADUC. — *Clinique hydrologique*, p. 302.
5. GROSSMANN, cité par DUJARDIN-BAUMETZ. — In *Dict. de Thérapeutique* (Indic. des eaux alcalines, p. 83).
6. RENON. — Les cures hydro-minérales dans la tuberculose pulmonaire, résumé in *Rev. de la Tub.*, 1909, p. 392.
7. CUSHNY. — *Text. book of Pharmacology and Therapeutics*, p. 545.
8. LOEPER et GOURAUD. — Le régime décalcifiant dans l'athérome artériel. *Presse Médicale*, 4 nov. 1909.
9. MANQUAT. — *Traité de Thérapeutique*, t. II, p. 280 et 470, et t. III, p. 283.
10. HEITZ. — *Traité de Pathologie Médicale* (Sergent, etc...), Appareil circulatoire, p. 839.
11. KUSS. — *Thérapeutique des maladies respiratoires et de la tuberculose pulmonaire*, p. 658.
12. BLUM, AUBEL et HAUSKNECHT. — Action diurétique des sels de calcium. Mécanisme de cette action. *Soc. de Biol. de Strasbourg*, 10 nov. 1921.
BLUM. — L'action antiphlogistique des sels de calcium. *Soc. de Biol.*, 9 déc. 1921, p. 1.157.
BLUM, DELAVILLE et VAN CAULAERT. — Sur la pathogénie du rachitisme. *Presse Médicale*, n° 48, 17 juin 1925, p. 802.
13. CHEVREUL. — *Mémoires du Muséum d'Histoire Naturelle*, t. XII.
14. MIALHE. — *Chimie appliquée à la physiologie*.
15. LIEBIG, cité par DUJARDIN-BAUMETZ. — In *Dict. de Thérap.*, Art. Alcalins.
16. DUJARDIN-BAUMETZ. — *Dict. de Thérap.* Art. Vichy et Alcalins.
17. LOEB (J.). — Action physiologique des alcalis et des acides très étendus. *Arch. f. die Ges. Physiol.*, LXXIII, 1899, p. 422-427.
18. WARBURG. — Sur les oxydations dans les cellules vivantes, d'après les expériences faites sur l'œuf d'oursin. *Zeitschr. f. Physiol. Chemie*, LXVI, H. 4, 5, 6, S. 305-340.
— *Biochem. Zeitschr.*, XXIX, 1910, p. 414.

19. LOEB et WASTENEYS. — *Biochem. Zeitschr.*, 37, 1911, p. 410.
20. BATTELLI et STERN. — Recherches sur l'activité respiratoire des tissus. *Journ. Physiol. et Pathol. Générale*, t. I.
21. Mc CLENDON. — La dynamique de la division cellulaire. *Amer. Journ. Physiol.*, XXVII, n° 2.
22. MOARE, ROAF et WHITLEY. — Sur les effets des alcalis et acides et des sels alcalins et acides sur la croissance et la division cellulaires. *Roy. Soc. Proceed.*, 515 B.
23. SÖRENSEN. — Enzymstudien. *Biochem. Zeitschr.*, 1909, XXI, p. 131 et 201, et 1909, XXII, p. 352.
24. SLOVZOV. — Des lois régissant l'action des oxydases végétales. *Communic. à la Soc. d'Hyg. publique de St-Petersbourg. Section biologique*, 28 sept. 1901.
25. BERTRAND (G.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1907, p. 1385.
26. ABDERHALDEN et GUGGENHEIM. — *Zeitschr. Physiol. Chem.*, 1907-08, p. 331.
27. WOLFF. — *C. R. Acad. Sc.*, 1909, p. 500.
— De l'action excitante des alcalis et en particulier de l'ammoniaque sur la peroxydase. *C. R. Acad. Sc.*, CLV, 1912, p. 484.
28. GUILFORD et REED. — Les relations des réactions d'oxydases avec les changements dans la concentration en ions H. *Journ. of Biol. Chem.*, 1916, 27, p. 299.
29. BUNZELL. — Les relations existant entre l'activité oxydasique des sucres végétaux et leur concentration en ions hydrogène, avec une note sur la cause de l'activité oxydasique dans les tissus végétaux. *Journ. of Biol. Chem.*, 1916, 28, p. 315.
30. DAMOURETTE, etc., cités par ARNOZAN et LAMARQUE. — *Précis d'Hydrologie Médicale*, 1913, p. 295.
31. HYADES, etc., cités par DUJARDIN-BAUMETZ. — In *Dict. de Thérap.*, Art. Alcalins.
32. DUFOURT. — Note sur l'influence des alcalins sur le métabolisme des albuminoïdes. *C. R. Soc. de Biol.*, 16 avril 1904, p. 613.
33. LAIGNEL-LAVASTINE. — Thérapeutique du sympathique. *La Médecine*, n° 1 bis, octobre 1923, p. 29.

34. SÉVERIN, RABUTEAU, etc., cités par MANQUAT. — In *Traité de Thérap.*, Art. Alcalins.
35. LAPIQUE. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1891, 31 oct., p. 730.
36. EGE et HENRIQUEZ. — Recherches sur la concentration du sang en ions H, après ingestion abondante d'acides ou de bases. *Réunion Danoise de Biologie* ; Séance du 2 juin 1921, in *C. R. Soc. de Biol.*, 1921, p. 389.
37. HOWLAND. — *Quarter Journ. of Medicine*, vol. XI, 1918, p. 289.
38. HARROP et BINGER. — *Bull. John's Hopkins Hosp.*, vol. 30, 1919, p. 62.
39. FERRIER. — *La guérison de la tuberculose* (Paris, Vigot), 1906, p. 18.
40. GAUTRELET, cité in *Thèse le Coat de Kerveguen*.
41. PLICQUE. — Le phosphore et ses dérivés dans la tuberculose. *Presse Médicale*, 10 déc. 1902, p. 1.182.
42. TRILLAT, ADRIAN et LOEPER, cités par DROUET et PLET. — In *Progrès Médical*, n° 5, 1^{er} février 1919, p. 48, et n° 21, 24 mars 1919, p. 208.
43. DROUET et PLET. — Rôle de l'acidité sanguine dans la reminéralisation. *Progrès Médical*, n° 5, 1919; n° 9, n° 13 et n° 21, pp. 48, 87, 128 et 208.
44. MANOUSSAKIS. — Calcium et Tuberculose. *Thèse de Lyon*, 1923.
45. ROBIN (A.). — Les indications thérapeutiques dans la tuberculose pulmonaire. *Journ. des Prat.*, n° 8, 20 février 1909, p. 115.
— Les principes de la reminéralisation organique. *Bull. Mensuel de la Soc. d'Etudes Scientif. sur la Tub.*, n° 1, 1910, p. 1.
46. KUSS. — *Thérapeutique des maladies respiratoires et de la tuberculose pulmonaire*, p. 658.
47. JOLLY. — *Les phosphates et leurs fonctions chez les êtres vivants*, 1887.
48. JOULIE. — *Urologie pratique et thérapeutique nouvelle*, Paris, 1901.
— Acidité urinaire. *Conférence à l'Inst. Pasteur*, 1901.

49. CAUTRU. — *Journ. des Prat.*, n° 40, 6 oct. 1900.
— Sur l'inocuité absolue de l'acide phosphorique. *Soc. de Thérap.*, 28 janvier 1903.
— L'inocuité et les indications de l'acide phosphorique. *Journ. des Prat.*, 1904, p. 649.
50. BOUREAU. — *IV^e Congrès pour l'Etude de la Tuberculose*, 1898, p. 894.
51. BARDET. — Neurasthénie vraie et phénomènes neurasthéniques de cause dyspeptique. Formulaire de l'acide phosphorique. *Soc. de Thérap.*, 12 déc. 1900.
52. CANTER. — Tuberculose pulmonaire. Acidose sanguine. *Rev. de Méd.*, 1904, XXIV, pp. 277-317.
53. GAUTRELET. — Le terrain tuberculeux. Ses différents types. *Rev. des Malad. de la Nutrition.*, août 1904.
54. LE COAT DE KERVEGUEN. — Le terrain tuberculeux et sa transformation. *Thèse de Paris*, 1902.
55. ROUX (J.). — *Progrès Médical*, n° 9, 2 mars 1912.
— *Introduction au problème thérapeutique de la tuberculose humaine*. Paris, 1919.
— *Traité de Pathologie Médicale* (Sergent). Tuberculose, t. I.
56. POUGET. — Emploi thérapeutique et mode d'action de l'acide phosphorique. *Thèse de Lyon*, 1918-1919.
57. LOEPER. — Calcifiants indirects. *Progrès Médical*, 24 déc. 1910.
— *Leçons de Pathologie digestive*, 1912, p. 227.
58. GILBERT et LIPPMANN. — L'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique. Son action biologique. *Presse Médicale*, 27 août 1904, p. 545 et 577.
59. MARTINET (A.). — *Les médicaments usuels*, 3^e édition.
60. SALKOWSKI, BOUCHARD, TEISSIER (J.), NOTHNAGEL et ROSSBACH, cités par MANQUAT. — In *Traité de Thérap.*, t. III, p. 310.
61. DESGREZ et GUENDE (Mlle). — Influence de l'acide phosphorique sur les échanges nutritifs. *C. R. Acad. des Sc.*, 18 juin 1906.
62. FIESSINGER (N.), cité par DROUET. — In *Phare Médical*, déc. 1925, p. 252.
63. LAMBLING. — *Précis de Biochimie*, Masson, 1921.

64. MONCEAUX. — Le métabolisme protéique dans la tuberculose pulmonaire. *Thèse Paris*, 1924.
65. PERRIN et MATHIEU. — Etiologie et pathogénie de l'obésité. *Revue Médicale de l'Est*, 1^{er} nov. 1923, p. 679.
66. LEATHES, BLOOR, LOEW, WIDAL et TERROINE, cités par LAMBLING. — In *Précis de Biochimie*, Masson, 1921, p. 73, p. 431 et suivantes.
67. ROUX (J.). — Introduction à l'étude thérapeutique de la tuberculose humaine. Paris, Vigot, 1925.
68. FIESSINGER (N.). — L'immunisation antituberculeuse de la mite d'abeille. *Soc. de Biol.*, 1^{er} février 1920, p. 118.
- FIESSINGER (N.) et MARIE (P.-L.). — Le rôle de la lipase dans la défense antibacillaire. *Rev. de la Tub.*, n° 3, juin 1910, p. 177.
69. BOSSAN. — Lipase pulmonaire. Son rôle dans la tuberculose. *Journ. des Prat.*, 1922.
70. CAMUS et PAGNIEZ. — *Soc. de Biol.*, 31 octobre 1908.
71. ROUX (J.). — Introduction au problème thérapeutique de la tuberculose humaine. Paris, Vigot, 1919.
72. ROLLIER, cité par BEZANÇON. — In *La Médecine*, n° 8, mai 1924, p. 591.
73. BEZANÇON. — Le problème de la tuberculose et l'orientation thérapeutique. *La Médecine*, n° 8, mai 1924, p. 565, et *La Médecine*, n° 8, mai 1923.
74. GRISEZ. — Contribution à l'étude de l'acidose dans la tuberculose pulmonaire. *Th. Paris*, 1925.
75. LE GENDRE (P.). — In *Nouveau Traité de Médecine*, t. VII, p. 241.
76. FISAC, cité par MARY. — Essai d'explication théorique de la recalcification pulmonaire par inhalation de sels calciques insolubles (*Revista de Hygiene y tuberculosis*, Valencia, oct. 1916).
77. COUTIÈRE. — Inhalations de poudres calciques et d'anhydride carbonique contre la tuberculose. *Bull. Acad. de Méd.*, vol. 86, n° 42, déc. 1921, p. 410.
78. GALLOIS. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par les inhalations d'eau de chaux pulvérisée. *Soc. de Thérap.*, 11 oct. 1922.

79. WINSLOW. — Industrial tuberculosis, *Boston Med. and surg. Journ.*, 29 janvier 1925.
 80. CALMETTE. — L'infection bacillaire chez l'homme et chez les animaux, p. 50.
 81. WEIGERT, cité par LOBSTEIN. — *In* Recherches biochimiques sur le b. tuberculeux. *Thèse de Strasbourg*, 1922, p. 143.
 82. ACHARD. — Accidents respiratoires provoqués par l'ammoniaque. *Journ. des Prat.*, n° 7, 18 février 1922, p. 97.
 83. HORVATH. — The action of ammonia upon the lungs. *Proceedings of the Soc. for Experim. Biology and Medicine*, 1925, vol. 122, pp. 199-200.
 84. DUJARDIN-BEAUMETZ. — *Leçons de Clinique thérapeutique*, 1881, t. II, p. 465.
 85. DUJARDIN-BEAUMETZ. — *Dict. de Thérap. Art. Ammoniaque gazeuse*, p. 203.
 86. DARIN. — L'ammoniaque dans la tuberculose pulmonaire. *Gaz. des Hôp.*, 1909, p. 1.665 ; et 1919, p. 849.
 87. BOSSAN. — Procédé pour rendre le lapin exclusivement tuberculeux pulmonaire. *Soc. de Biol.*, 10 janvier 1920, p. 7.
 88. JAUSION et VAUCEL. — Nouvelles recherches sur la chimiothérapie intraveineuse de la gonococcie. Les procédés de mordantage en thérapeutique. *Presse Médicale*, n° 13, 13 février 1926, p. 193.
 89. BERTIER. — *Traité de Pathologie Médicale*, vol. 18 : Tuberculose, t. II, p. 256.
 90. RAIMONDI. — Résumé statistique des observations de tuberculose pulmonaire traitée par l'acide fluorhydrique. *Congrès pour l'Etude de la Tub.*, 1888, p. 661.
 91. NOTHNAGEL et ROSSBACH. — *Thérapeutique*, 1889, p. 337.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	15
<i>Première Partie.</i>	
CHAPITRE PREMIER. — <i>La dualité d'aspect du problème de la tuberculose</i>	29
I. — Notions étiologiques	30
II. — La conception bactériologique	46
III. — La conception physiologique	52
IV. — La dualité du problème de la tuberculose...	63
Résumé du Chapitre premier.....	67
CHAPITRE II. — <i>La tuberculose pulmonaire de l'adulte et les facteurs physiologiques de prédisposition et de résistance</i>	71
I. — Facteurs organiques généraux.....	75
1. Héritéité	75
2. Constitution, tempérament, nutrition générale	79
3. Age et sexe	87
4. Taux des oxydations ; métabolisme basal..	88
5. Déminéralisation ; décalcification	96
6. Facteur digestif	107
7. Facteur endocrinien	112
8. Menstruation et grossesse	121
9. Déséquilibre vago-sympathique	123
10. Facteur leucocytaire	124
II. — Facteurs physiologiques pulmonaires.....	129
1. Influence du milieu extérieur.....	136
2. Influence du milieu gazeux.....	138

3. Lipopexie et lipodiérèse	140
4. Facteur circulatoire	144
5. Insuffisance respiratoire	148
Résumé du Chapitre II.....	153

Deuxième Partie.

Aperçu sur la notion d'acidité et d'alcalinité en biologie	165
CHAPITRE PREMIER. — <i>L'équilibre acide-base du sang chez les tuberculeux pulmonaires.....</i>	
I. — Avant les techniques modernes.....	169
II. — Généralités sur l'équilibre acide-base du sang. Les techniques	176
III. — Données actuelles	188
Etude analytique	188
Etude synthétique	198
IV. — Valeur et conséquences des troubles de l'équilibre acide-base du sang.....	207
V. — Résumé	216
CHAPITRE II. — <i>La réaction acide-base de quelques sécrétions</i>	
1. Urine	219
2. Liquide céphalo-rachidien	223
3. Epanchements	224
4. Crachats	225
CHAPITRE III. — <i>Le facteur acide-base et la biologie du bacille tuberculeux</i>	
1. Changements de réaction du milieu au cours du développement microbien	231
2. Valeurs limites du pH ; pH d'arrêt.....	235
3. Réaction optima des milieux de culture.....	240
4. Suggestions sur le pH optimum : analogies du bacille tuberculeux et des champignons.	243
CHAPITRE IV. — <i>Le facteur acide-base et le développement des lésions tuberculeuses.....</i>	
1. L'acido-résistance du bacille.....	250
2. L'importance des acides gras	254

3. L'influence du facteur acide-base sur l'activité des toxines et des diastases des foyers tuberculeux	256
4. — L'influence du facteur acide-base sur les fonctions leucocytaires de défense.....	264
5. — Faits cliniques	267
6. L'acidité tissulaire	271
7. Résumé	274
CHAPITRE V. — <i>Considérations thérapeutiques</i>	277
1. <i>La médication alcaline</i>	277
Données cliniques	278
Données pharmacodynamiques	279
Conclusions pratiques	289
2. <i>La médication acide</i>	292
Données cliniques	292
Données pharmacodynamiques	295
Conclusions pratiques	301
3. <i>Documents sur les inhalations alcalines</i>	303
4. <i>Conception d'ensemble</i>	308
Faits sur lesquels elle s'appuie.....	313
Indications thérapeutiques	319
CONCLUSIONS	327
Table des matières.....	337



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

• 42, QUAI GAILLETON •

• • • • • LYON • • • • •



